

Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Aneta Vrzáčková

Mechanismus transportu kyseliny močové v epitelu střeva

Mechanism of uric acid transport in intestinal epithelium

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Ing. Jiří Vávra

Praha, 2020

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 4. 6. 2020

Aneta Vrzáčková

Poděkování

Ráda bych poděkovala svému školiteli Mgr. Ing. Jiřímu Vávrovi za jeho ochotu, cenné rady, zaškolení v laboratorní práci a osobitý a přátelský přístup. Dále bych chtěla poděkovat za podporu své rodině a také svému partnerovi, který mi dodává sílu a rodinnou pohodu.

Abstrakt

Kyselina močová je u člověka a vyšších primátů metabolit vznikající degradací purinů. Její stálá hladina v séru je udržována na jedné straně její absorbcí a na straně druhé její exkrecí, které probíhají jak v nefronech ledvin, tak i v epitelu střeva. Práce bude shrnovat nejnovější poznatky o transportních proteinech v epiteliálních buňkách střeva, zajišťujících jak exkreci, tak i reabsorpci kyseliny močové z lumen střeva. Bude podán přehled o rodinách jednotlivých proteinů, jejich interakci se substráty, regulaci a významu v jiných tkáních. Rovněž bude pojednávat o možnostech regulace tohoto systému jako celku, o fyziologickém významu a o možných patologických stavech.

Klíčová slova:

Kyselina močová, enterocyt, transportní proteiny, epiteliální buňky

Abstract

Uric acid is main metabolite from purine degradation pathway in humans a higher primates. Serum uric acid level is controlled on one side by absorbtion and on the other side by excretion. This proceses run in kidney nephrone and in intestinal epithelium. This thesis will be summarize the newest knowledges about intestinal epithelium cells transport protein, which excreted or reabsorbed uric acid from lumen of intestine. The thesis will be contain informatin about the transport protein family, protein – substrate interaction, regulation and it's importance in other tissue. Possibilities of regulation the urate handling system in intestinal epithelial, physiological and pathological importance will be contained in this work too.

Key words:

Uric acid, enterocyte, transport protein, epithelial cell

Obsah

1	Úvod	1
1.1	Tvorba kyseliny močové.....	1
1.2	Evoluční pohled	2
1.3	Bakterie ve střevě a urát.....	3
1.4	Patologie spojené s narušením homeostázy	3
2	Transport.....	5
2.1	ABC transportéry	6
2.1.1	ABCG2/BCRP.....	7
2.1.2	ABCC4/MRP4.....	9
2.2	SLC transportéry	10
2.2.1	SLC28A2/CNT2.....	11
2.2.2	SLC17A4/NPT5	12
2.2.3	SLC22A13/OAT10.....	12
2.2.4	SLC16A9/MCT9	13
2.2.5	SLC2A9/GLUT9	14
3	Regulace	16
3.1	Obecná regulace kyseliny močové	16
3.2	Vliv parathormonu na metabolismus kyseliny močové.....	18
3.3	Vliv PDZK1 na metabolismus kyseliny močové.....	19
4	Závěr.....	21
5	Zdroje	22

Seznam zkratek

ABC	ATP binding cassette	ABC transportní protein
ADH	Antidiuretic hormone	Antidiuretický hormon
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	Adrenokortikotropní hormon
Akt	Proteinkinase B	Proteinkináza B
ATP	Adenosine triphosphate	Adenosintrifosfát
BCRP	Breast cancer resistance protein	Protein rezistence rakoviny prsu
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	Cyklický adenosin monofosfát
CNT2	Concentrative nukleoside transporter	Koncentrační nukleosidový transportér
DNA	Deoxyribonucleic acid	Deoxyribonukleová kyselina
FT4	Free thyroxine	Volný thyroxin
GIT	Gastrointestinal tract	Gastrointestinální trakt
GLUT	Human glucose transporter	Lidský glukózový transportér
MCT9	Monocarboxylate transporter 9	Monokarboxylový transportér 9
MDR	Multidrug resistance protein	Protein rezistence vůči více lékům
mRNA	Messenger ribonucleic acid	Jednovláknová nukleotidová kyselina
MRP	Multidrug resistance protein	Protein mnohočetné lékové rezistence
NPT	Sodium dependet phosphate transporter	Na ⁺ -fosfátový kotransporter
OAT	Organic anion transporter	Transportér organických aniontů
ORCTL	Organic cation transporter like 3	Organický kationtový transportér 3
PAH	ρ-aminohippuric acid	ρ-aminohippurová kyselina
PCR	Polymerase chain reaction	Polymerázová řetězová reakce
PDZ	PDZ domain (PSD-95, Discs-large and ZO-1)	Zkratka prvních tří písmen proteinů PSD-95, Discs-large a ZO-1
PI3K	Phosphoinositide 3-kinases	Fosfatidylinositol-3-kináza
rRNA	Ribosomal ribonucleic acid	Ribozomální ribonukleová kyselina
SHPT	Secondary hyperparathyroidism	Sekundární hyperparathyreóza
SIADH	Syndrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu

SLC	Solute carrier family	Transportéry solutních nosičů
SNP	Single-nucleotide polymorphism	Jedno-nukleotidový polymorfismus
SUA	Serum uric acid	Kyselina močová v séru
T3	Triiodothyronine	Trijodthyronin
T4	Thyroxine	Thyroxin
TATA	TATA box	TATA box
UA	Uric acid	Kyselina močová
Uox	Urate oxidase	Urát oxidasa
URAT1	Urate transporter 1	Urátový transportér 1
V1	Vasopressin receptor	Vazopresinový receptor
XO	Xanthineoxidase	Xanthinoxidasa

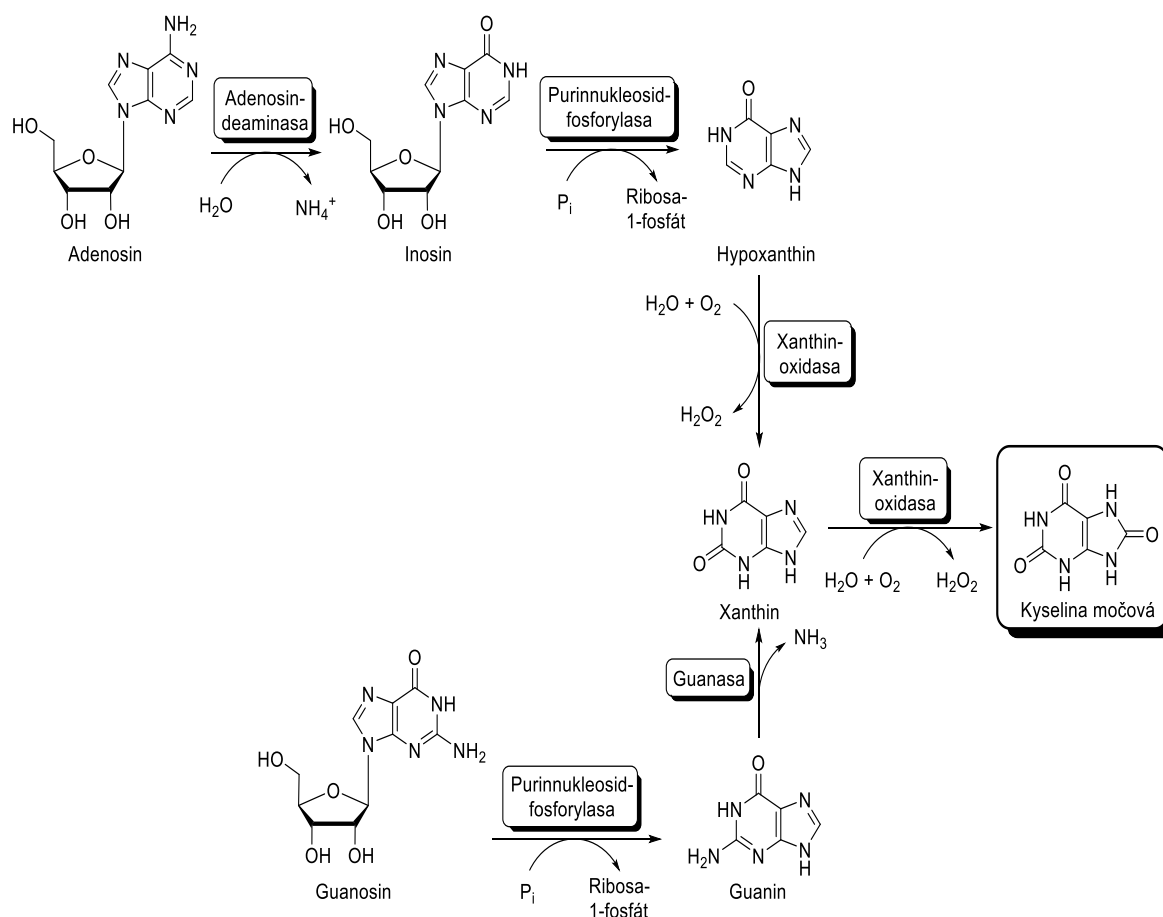
1 Úvod

Kyselina močová, konečný produkt metabolismu purinů, je slabou kyselinou s nízkou rozpustností ve vodě a plasmě. Její hladina je udržována vylučováním močí a syntézou v játrech a střevě. Za fyziologického pH je přítomna ve své negativně nabitě formě urátu, který je ve vodném roztoku rozpustnější a v krvi vytváří urát sodný a draselný. Kyselina močová se vylučuje převážně ledvinami a gastrointestinálním traktem. V malé míře poté také slinami, potem a slzami (Gogia et al., 1998; Guan et al., 2004; Huang et al., 2002). Na vylučování mají vliv více či méně specializované transportéry, které se v renálních tubulárních buňkách a v epiteliálních střevních buňkách nacházejí. Koncentrace kyseliny močové je určena převážně endogenním metabolismem, rozpadem tkáňových nukleoproteinů a nukleotidy přijímanými v potravě (Xu et al., 2016).

Výkyvy v sérové hladině kyseliny močové vyvolávají patologické stavy, jež mohou vést k rozvoji mnohých chronických a akutních onemocnění. Je nezbytné zabývat se fyziologií vylučování urátu. Pochopení a objasnění metabolismu kyseliny močové ve střevě může být dalším klíčem k prevenci hyperurikémie, dny a dalších patologických stavů.

1.1 Tvorba kyseliny močové

Kyselina močová vzniká v buňkách savců degradací purinů, především adeninu a guaninu (Obr. 1). Pomocí adenosindeaminasy dochází k deaminaci adeninu na inosin. Inosin a guanosin jsou purinnukleosidfosforylasou přeměněny na hypoxanthin a guanin za uvolnění ribózy-1-fosfátu a purinové báze. Společným meziproduktem přeměny adenosinu a guanosinu na kyselinu močovou je xanthin. Hypoxanthin se přeměňuje na xanthin pomocí xanthinoxidasy neboli xanthinoxidoreduktasy (XO), guanin pomocí guanasy. Tvorba kyseliny močové je katalyzována oxidací xanthinu xanthinoxidasou (XO) (Rose, 1923).



Obr. 1: Tvorba kyseliny močové z purinových bází

1.2 Evoluční pohled

Kyselina močová je u většiny savců degradována enzymem urikasou (neboli urátokidasou) na allantoin. Kvůli evoluční ztrátě urátokidasu nedochází u lidí a některých primátů (rod gorila, šimpanz, orangutan a gibbon) k degradaci urátu a výsledným metabolitem je kyselina močová (UA). Oproti ostatním savcům je hladina kyseliny močové v séru (SUA) u hominoidů asi 10x vyšší. Ztráta enzymatické aktivity je pravděpodobně dílem náhodných mutací (tzv. genetický drift) v genu *Uox* pro urátokidasu, které se zafixovaly v populaci (Wu et al., 1989).

Hladina kyseliny močové v séru se během evoluce primátů důsledkem mutací zvýšila. (Ames et al., 1981). Byly identifikovány tři mutace v sekvenci genomové DNA urátokidasu – dvě nesmyslné mutace na pozici 33. a 187. aminokyseliny vedou k předčasnému zavedení stop kodonu v kódující oblasti. V exonu 3 byla poté nalezena aberantní sestřihová mutace (Wu et al., 1989). Mutace v kodonu 33 byla nalezena u orangutana, šimpanze a člověka. Mutace na pozici aminokyseliny 187 a aberantní mutace byly detekovány jen u šimpanze a člověka. Toto rozložení tedy naznačuje evolučně nezávislý vznik ztráty aktivity enzymu

(Wu et al., 1992). Neaktivní urát oxidasa může být dílem i dalších mutací v sekvenaci genu *Uox* jako je delece dvou bází v exonu 2 či inserce jedné báze v exonu 5 u gibbonů (Oda et al., 2002).

Zdá se, že zvýšená hladina SUA poskytuje určité fyziologické výhody, které vedly v evoluci k fixaci této apomorfie. Ukázalo se, že kyselina močová slouží jako silné činidlo pohlcující reaktivní radikály. Utilizace UA může díky jejím antioxidačním vlastnostem poskytovat výhodu v ochraně nervového systému (Ames et al., 1981; Liu et al., 2019). V podmínkách nízkého obsahu solí, pomáhala hyperurikémie k udržení stabilního krevního tlaku. Před 24 – 5 miliony let, během období miocénu, se hominoidi živili převážně ovocem a listy. Jejich příjem soli byl minimální. V pleistocénu před 1 - 2 miliony let u lovců a sběračů převládala spíše vegetariánská strava a lidé přijímali v potravě průměrně asi jen 1,9 g soli denně, což je asi 5x méně než dnes (Watanabe et al., 2002).

1.3 Bakterie ve střevě a urát

Střevní trakt je hlavním místem urikolýzy člověka. Přibližně 30 % kyseliny močové je přes den vylučováno do střev, kde dochází k degradaci kyseliny močové pomocí urikasy bakterií. Hlavními produkty urikolýzy jsou oxid uhličitý a amoniak. Bakteriální flora využívá oxid uhličitý, který v důsledku urikolýzy ve střevě vzniká. Podstata a důležitost role střevní mikroflóry v rámci urikolýzy byla získána při stanovení rozsahu rozpadu intravenózně injikovaného urátu. U intravenózního podání je degradace kyseliny oproti podání orálnímu snížena, což poukazuje na důležitost střevních bakterií při rozkladu urátu (Sorensen, 1965; Wyngaarden and Stetten, 1953).

Na základě sekvenace 16S rRNA byl nalezen rozdíl ve složení mikrobiální flóry u zdravých jedinců a jedinců trpících dnou. U pacientů s dnou byl zjištěn zvýšený výskyt *Bacteroides caccae* a *Bacteroides xylanisolvens* spolu s poklesem *Faecalibacterium prausnitzii* a *Eubacterium rectale*. Mikrobiální složení může být použito pro včasnou detekci dny (Guo et al., 2016).

1.4 Patologie spojené s narušením homeostázy

I přes prokázané antioxidační a neuroprotektivní vlastnosti kyseliny močové je její zvýšená hladina v těle spojována s řadou klinických potíží jako jsou dna, hypertenze, onemocnění ledvin a kardiovaskulární problémy (Alderman et al., 2000; Cicero et al., 2014; Messerli et al., 1980; Wyngaarden, 1957). Dále je kyselina močová spojena s psychickými problémy, kdy bylo zjištěno, že hladina kyseliny močové může souviset s odpovědí hypokampu na

stres (Goodman et al., 2016). Mezi neurodegenerativní poruchy spojené s hladinou kyseliny močové patří například Alzheimerova choroba (Du et al., 2016), Parkinsonova choroba (Davis et al., 1996), roztroušená skleróza (Drulović et al., 2001) a psychopatologické poruchy jako úzkosti a deprese (Black et al., 2018).

Hyperurikémií je označována koncentrace SUA vyšší než 7 mg/dl u mužů a 6 mg/dl u žen. Dna je způsobena zvýšenou hladinou kyseliny močové v krvi. Dochází ke krystalizaci urátu a k ukládání krystalů kyseliny močové převážně do kloubů, což vyvolává akutní imunitní reakci (neboli akutní dnovou arthritidu), která může přejít na chronickou dnu. Jedná se o velmi bolestivé onemocnění. Rizikové faktory pro vznik dny jsou hyperurikémie, genetické predispozice, konzumace alkoholu, metabolický syndrom, hypertenze, obezita, některé léky a chronické onemocnění ledvin. Mimo jiné bývá se zvyšující se hladinou kyseliny močové v séru spojována také zvýšená konzumace masa a mořských plodů (Chittoor and Voruganti, 2019; Choi et al., 2005).

Hladina kyseliny močové v séru je u lidí kontrolována převážně transportéry, jež zprostředkovávají vylučování urátu ledvinami a střevem. Byla nalezena spojitost mezi jedno-nukleotidovými polymorfismy (SNP) v genech kódujících urátové transportéry v tubulárním systému ledvin a epitelu střeva související s rozvojem dny (Hosomi et al., 2012; Torres et al., 2014).

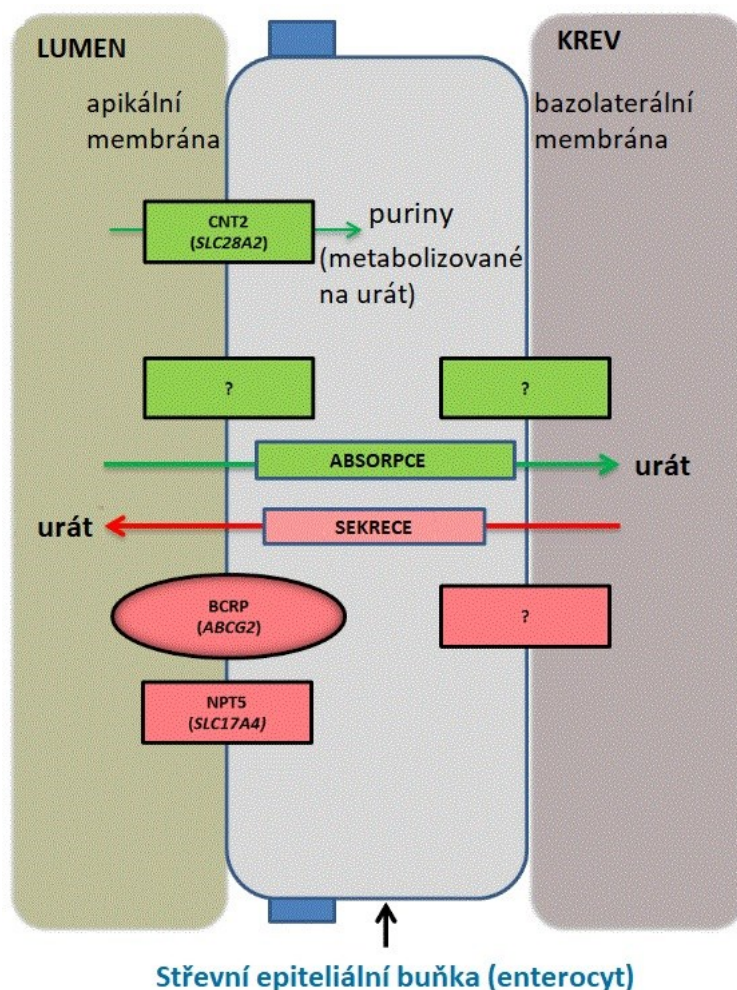
Mezi další patologie spojené s kyselinou močovou patří kromě hyperurikémie také hypourikémie (charakterizována hladinou SUA od 2-4 mg/dl), při které dochází ke zvýšenému vylučování hypoxanthinu a xanthinu. Hypourikémie je způsobena deficitem xanthinoxidasy, která přeměňuje hypoxanthin na xanthin a dále oxiduje xanthin na kyselinu močovou. Hypourikémie vede ke xanthinurii, tvorbě xanthinových kamenů a poškození ledvin (Dent and Philpot, 1954).

2 Transport

Jak již bylo uvedeno, vylučování a reabsorbce urátu zajišťují více či méně specializované transportéry, kterým bude věnována podstatná část této práce.

Produkce UA je vyvažována jejím vylučováním. Z celkové eliminace kyseliny močové tvoří přibližně 2/3 vylučování močí a 1/3 vylučování střevní cestou (Xu et al., 2016). Z toho vyplývá, že poměrně nezanedbatelné množství je eliminováno jinou než renální cestou. V některých případech může alternativní vylučování převzít hlavní roli při exkreci urátu. Děje se tak zejména u pacientů s renální nedostatečností (Sorensen, 1965). Střevo – konkrétněji tenké střevo je také místem produkce exogenní kyseliny močové v těle, kde vzniká činností mikrobioty (Oh et al., 1967). Puriny obsažené v přijímané potravě nebývají reabsorbovány, ale jsou převážně přeměněny mukózní xantindehydrogenasou na kyselinu močovou. Byla pozorována střevní absorbce i secernace urátu (Sorensen and Levinson, 1975).

Přenašeče nacházející se v ledvinách byly během let důkladně prozkoumány. Na druhou stranu i přes značný význam střeva v rámci transportu UA nebylo na tuto problematiku dosud příliš studií zaměřeno a transport urátu ve střevě je do značné míry stále nepochopen (viz obr. 2). Střevo přitom hraje významnou roli při vylučování kyseliny močové a má vliv také na její koncentraci v plasmě. Pochopení a objasnění metabolismu kyseliny močové ve střevě by mohlo pomoci k prevenci hyperurikémie, dny a dalších patologických stavů (Xu et al., 2016). V další kapitole bude podán přehled o vybraných urátových transportérech přenášejících kyselinu močovou ve střevě a o kandidátních transportérech, které jsou s touto fyziologickou funkcí spojovány.



Obr 2.: Zobrazení modelu střevní epitelální buňky (enterocytu) s vyznačenými přenašeči urátu. Na obrázku jsou zaznamenány pouze přenašeče, jenž se dle výzkumu podílejí na metabolismu kyseliny močové ve střevě a u nichž byla tato funkce doložena. Zejména specifické přenašeče urátu na bazolaterální membráně střevních epitelálních buněk nebyly dosud určeny a jsou vhodnými kandidáty pro budoucí výzkum. Převzato z (Tan and Miner, 2017)

2.1 ABC transportéry

ABC transportéry z anglického ATP Binding Cassette se řadí mezi primární transportéry, jež umožňují primární transport na základě spotřeby ATP. Tyto buněčné pumpy se skládají ze dvou transmembránových a ze dvou cytosolických domén. Cytosolické domény pomocí dvou Walkerových motivů A a B váží a hydrolyzují ATP (Walker et al., 1982). Transmembránové domény navazují substrát a svojí vysokou heterogenitou umožňují rozpoznat a translokovat celou řadu substrátů. Přenáší ionty a malé molekuly: aminokyseliny, cholesterol, cukry, peptidy a proteiny. Otevřeny jsou vždy buď na jednu

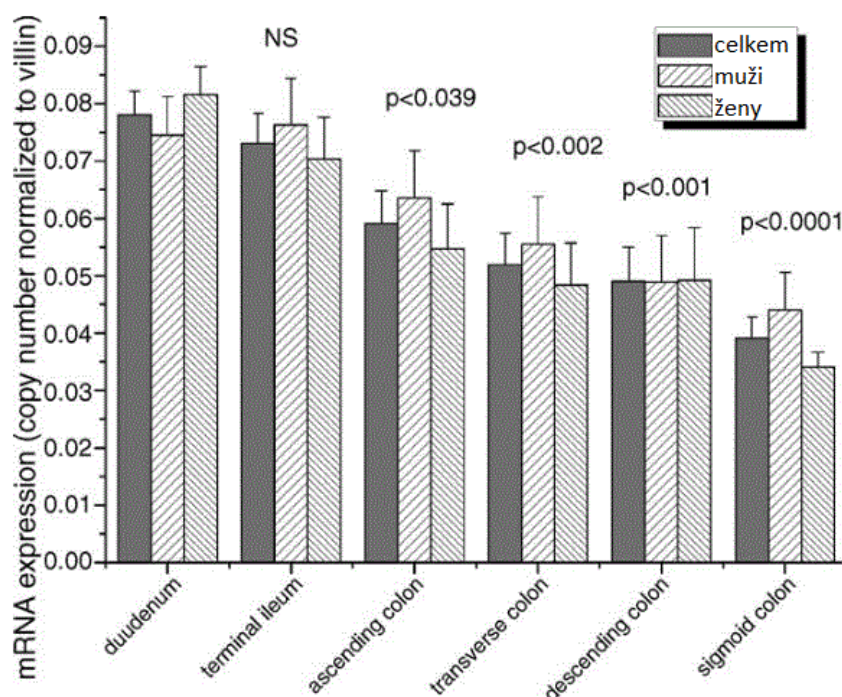
nebo na druhou stranu, nikdy ne na obě současně. V lidském genomu bylo identifikováno 49 ABC transportérů, které jsou rozděleny do sedmi rodin od A do G (Vasiliou et al., 2009).

2.1.1 ABCG2/BCRP

Transportér BCRP kódovaný genem *ABCG2* náleží do nadrodiny ABC transportérů rodiny G. Tato efluxní pumpa přenáší celou řadu endogenních a exogenních substrátů jako jsou cytostatika (mitoxantron (Miyake et al., 1999), doxorubicin (Doyle et al., 1998), flavopiridol (Robey et al., 2001) a topotecan (Allen et al., 1999)), antivirotika (abacavir (Pan et al., 2007)), flavonoidy (genistein (Imai et al., 2004)), antibiotika (erythromycin (Janvilisri et al., 2005)) vitamíny (B2 – riboflavin (Van Herwaarden et al., 2007), K3 – menadion (Shukla et al., 2007)) či porfyriny (phytoporphyrin (Robey et al., 2006)). Označení BCRP neboli breast cancer resistance protein (protein rezistence rakoviny prsu) odkazuje na prvotní objev v rakovinných buněčných liniích resistantních vůči chemoterapeutikům (Doyle et al., 1998). Lidský gen *ABCG2* se nachází na chromosomu 4q21 – q22, obsahuje 16 exonů a 15 intronů (Bailey-Dell et al., 2001; Knutsen et al., 2000). Struktura o 655 aminokyselinách má molekulovou hmotnost 75 kDa. Jedná se o protein se šesti transmembránovými smyčkami (Wang et al., 2008). BCRP tvoří homodimer na základě tvorby disulfidických můstků oxidací SH skupiny cysteinu. Lidský BCRP obsahuje 12 cysteinů. Pro oligomerizaci je důležitý cystein na pozici aminokyseliny 603, který tvoří intermolekulární disulfidickou vazbu důležitou pro vznik homodimeru. Cysteiny na pozicích 608 a 592 se podílejí na vzniku intramolekulárních vazeb v extracelulární smyčce proteinu čímž pravděpodobně přispívají k jeho stabilitě (Kage et al., 2005; Wakabayashi et al., 2006). Počáteční místo translace genu se nachází na druhém exonu. Nukleotid vazebné domény jsou umístěny na exonu 3 (Walker A) a exonu 6 (Walker B). Místo 266 – 36 upstream od počátku transkripce bylo označeno jako předpokládaný promotor před kterým se nachází vysoké zastoupení CG (CpG ostrov). V promotorové oblasti se nevyskytuje TATA box. (Bailey-Dell et al., 2001).

Exprese *ABCG2* byla zjištěna v placentě, tenkém střevu, tlustém střevu, játrech, endotheliu, ledvinách, varlatech a vaječnících (Hilgendorf et al., 2007; Maliepaard et al., 2001). Je doloženo, že BCRP má významnou roli při regulaci koncentrace urátu v séru (Dalbeth et al., 2014). Transportér je exprimován na apikální membráně epiteliálních buněk vystýlajících proximální tubulus u ledvin a na apikální membráně střevních epiteliálních buněk (Maliepaard et al., 2001; Nagura et al., 2016). Ve střevě vykazuje BCRP maximální expresi ve dvanáctníku, dále je exprimován v celém gastrointestinálním traktu (GI) a

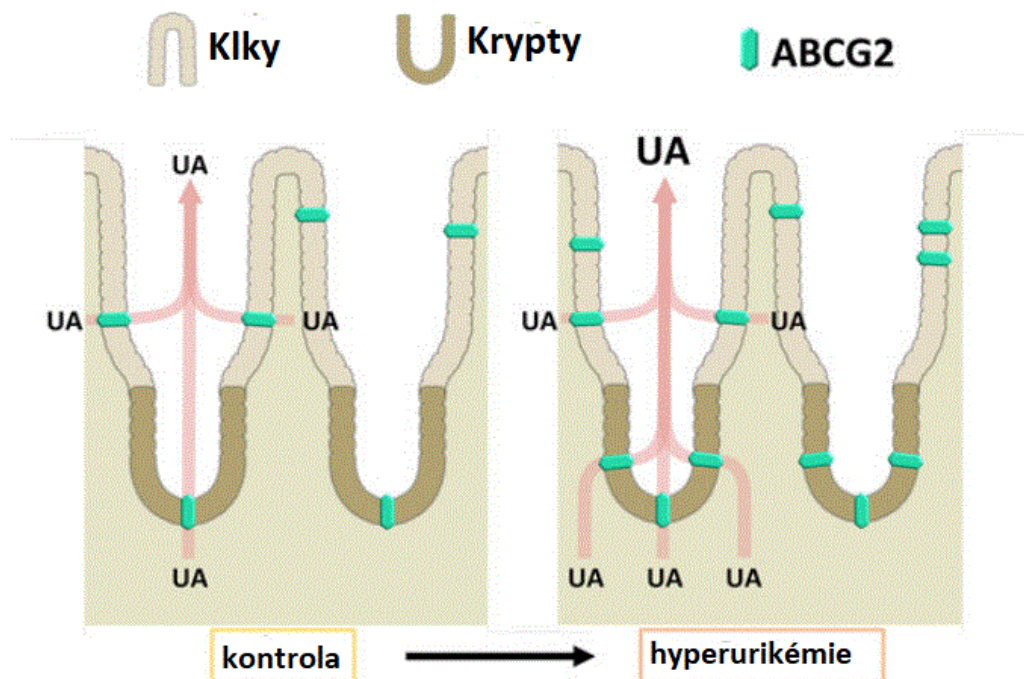
směrem ke konečníku se jeho zastoupení snižuje (viz obr 3). Autoři kvantifikovali množství mRNA pro transportér metodou real-time PCR (Gutmann et al., 2005).



Obr 3: Expres mRNA ABCG2 v gastrointestinálním traktu. Lze pozorovat postupné snižování exprese směrem ke konečníku s nejvyšší expresí v duodenu. Není pozorován významný rozdíl v souvislosti s pohlavím. Převzato z (Gutmann et al., 2005)

Expres transportéru BCRP v tenkém střevě je výrazně silnější než v ledvinách a játrech. Přenašeč ABCG2 hraje významnou roli v renálním i extra renálním vylučování a jedná se zřejmě o klíčový transportér kyseliny močové ve střevě (Ding et al., 2019; Doyle et al., 1998; Hilgendorf et al., 2007; Matsuo et al., 2016). Na základě výzkumu se předpokládá, že kyselina močová je vylučována transportem přes epitel střeva prostřednictvím BCRP (Matsuo et al., 2009; Yano et al., 2014). Při studii na myších léčených oxonátem (ošetření oxonátem je klasickým postupem k inhibici urát oxidasy pro přiblížení se lidskému metabolismu urátu), bylo zjištěno, že dysfunkcí ABCG2 dochází ke zvýšenému vylučování urátu močí a sníženému extra-renálnímu vylučování, což může vést k rozvoji hyperurikémie (Takada et al., 2014). Souvislost dysfunkcí ABCG2 s rozvojem hyperurikémie a dny byla pozorována již dříve (Matsuo et al., 2011). Ze studie na potkanech se zdá, že při hyperurikémii dochází k upregulaci ABCG2 v ileu (viz obr. 4). Zvýšení exprese BCRP v ileu může sloužit jako kompenzační mechanismus k udržení hladin kyseliny močové v séru při

zvýšeném riziku hyperurikémie (Matsuo et al., 2009; Morimoto et al., 2019; Yano et al., 2014).



Obr 4: Model zvýšení exprese ABCG2 v ileu, čímž dochází ke zvýšení extra - renálního vylučování kyseliny močové (UA). Převzato z (Morimoto et al., 2019)

Důležitost BCRP a střevního vylučování urátu u člověka byla zkoumána pomocí pacientů s terminálním stádiem ledvin, u nichž nedochází téměř k žádnému vylučování kyseliny močové ledvinami. U pacientů se selháním ledvin není tak velké zvýšení SUA a extra-renální vylučování přejímá z velké části vylučování renální. Dysfunkce přenašeče ve střevě při gastroenteritidě, kdy může vlivem zánětu dojít k narušení funkce ABCG2, výrazně ovlivňuje hladinu SUA a tím i závažnost hyperurikémie (Matsuo et al., 2016). Snížení extra-renálního vylučování dysfunkcí ABCG2 může způsobit přetížení renálního vylučování a vést k rozvoji hyperurikémie (Ichida et al., 2012)

2.1.2 ABCC4/MRP4

MRP – multidrug resistance-associated protein jsou proteiny spojované s rezistencí k mnoha lékům. MRP4 se podílí na rezistenci léčiv jako je topotecan (Leggas et al., 2004), methotrexát (Abla et al., 2008; Lee et al., 2000) a dále antivirová činidla na bázi purinů, například: 9-(2-fosfonomethoxyethyl)adeninu, abacaviru či azidothymidinu (Reid et al., 2003; Schuetz et al., 1999). Protein MRP4 je kódován genem *ABCC4*, který je lokalizován na chromozomu 13q32. Gen obsahuje 31 exonů, má více než 300 kb a 140 kDa (Van Aubel

et al., 2005; Lamb et al., 2003). Jedná se o gen vykazující vysoký stupeň polymorfie s velkým počtem variant a haplotypů (Abla et al., 2008).

MRP4 je organický aniontový transportér s více vazebnými místy. Z dosud získaných dat vyplývá, že MRP4 zprostředkovává přenos urátu a podílí se na exportu UA z buněk. Ve stejné studii bylo dále zjištěno, že příbuzný protein MRP2, o němž bylo také uvažováno jako o přenašeči kyseliny močové, přenos urátu nezprostředkovává (Van Aubel et al., 2005).

Zjišťovalo se zastoupení MRP proteinů ve střevě a byla nalezena vysoká hojnost těchto transportérů v GI (Zimmermann et al., 2005). MRP4 má nejvyšší expresi v ileu, tlustém střevě a v jejunu. Slabě se poté nachází také v žaludku, játrech a téměř nulové zastoupení má v duodenu (Prime-Chapman et al., 2004). S vyšší expresí než ve střevě je protein exprimován v ledvinách (Hilgendorf et al., 2007). Jeho výskyt je polarizován na apikální membránu epiteliálních buněk renálního proximálního tubulu (Van Aubel et al., 2002). V jiných studiích byla nalezena přítomnost v močovém měchýři, plicích, žlučníku a krčních mandlích. Popřena byla přítomnost exprese v duodenu, kde MRP4 nebylo téměř vůbec determinováno, což je v souladu s pozdějším výzkumem (Kool et al., 1997; Prime-Chapman et al., 2004).

2.2 SLC transportéry

Rodina transportérů SLC (Solute carrier family) zajišťuje přenos molekul přes lipidové membrány a tím se významně podílí na udržování homeostázy. Jedná se o sekundárně aktivní transportéry (antiportéry, symportéry) nebo přenašeče účastnící se pasivního transportu. Často využívají pro přenos substrátu gradient sodných iontů či transportují molekuly po jejich koncentračním gradientu (tzv. usnadněná difuze) (Fredriksson et al., 2008). Tato superrodina zahrnuje přes 400 dosud objevených transportérů rozdělených do 66 rodin (SLC1 – SLC66) s velmi různorodou strukturou. Řada poruch funkce přenašečů SLC je spojena s mnohými lidskými chorobami jako je dna, hypertenze, diabetes, schizofrenie, deprese a další (Schaller and Lauschke, 2019).

Rodina SLC obsahuje i jeden z nejdůležitějších renálních transportérů kyseliny močové *SLC22A12/URAT1*, který se nachází na apikální straně epiteliálních buněk proximálního tubulu a je důležitý pro reabsorpci kyseliny močové v ledvinách. Jedná se však o vysoce specifický ledvinový transportér a jeho výskyt ve střevě byl vyloučen (Enomoto et al., 2002). Proto se jím tato práce nebude dále zabývat.

2.2.1 SLC28A2/CNT2

CNT2 - koncentrační nukleosidový transportér nebo také Na⁺ - dependentní nukleosidový transportér (SPNT), kódovaný genem *SLC28A2*, hraje hlavní roli ve střevní absorpci nukleosidů. Purinové nukleosidy (adenosin, guanosin a inosin), jež se nacházejí ve střevě (tzv. dietní puriny), jsou pomocí CNT2 přenášeny do enterocyty kde jsou degradovány xantinoxidasou na kyselinu močovou (viz obr. 2) (Mohamedali et al., 1993; Tan and Miner, 2017). Ač jsou přenašečem transportovány přednostně puriny, mezi další endogenní substráty CNT2 řadíme i uridin. Dále přenáší například ribavirin, a didanosine (2',3' dideoxyinosin) (Gerstin et al., 2002; Patil et al., 1998; Ritzel et al., 1998).

Lidský gen *SLC28A2* se nachází na chromozomu 15q15. Protein obsahuje 658 aminokyselinových zbytků a vypočítaná molekulová hmotnost je 72 kDa. Lidský CNT2 má 4,5 kb (Ritzel et al., 1998; Wang et al., 1997). Protein je, stejně jako jeho paralogy CNT1 a CNT3 Na⁺/nukleosid kotransportní přenašeč zprostředkovávající tok z extracelulárního prostředí do cytoplasmy buňky, a to v poměru 1:1 (Smith et al., 2007). Lidský CNT2 má pravděpodobně třináct transmembránových domén (Loewen et al., 1999), ačkoli dříve bylo uvažováno o čtrnácti (Wang et al., 1997).

Data získaná analýzou transkripce naznačují expresi CNT2 ve střevě, která je oproti expresi v ledvinách velmi výrazná (Ritzel et al., 1998). Dále se transportér nachází v srdci, mozku, placentě a pankreatu (Pennycooke et al., 2001; Wang et al., 1997). Ačkoli v některých studiích nebyla prokázána přítomnost lidského CNT2 v játrech (Ritzel et al., 1998), pomocí imunolokalizace byl v játrech tento transportér později také nalezen (Govindarajan et al., 2007). Ve střevní epitelální buňce (enterocyty) se CNT2 nachází na apikální straně. Největší míra zastoupení v rámci gastrointestinálního traktu je v duodenu, jejunu a výraznou, avšak nižší expresi má i v žaludku, tlustém střevu a ileu. Autoři kvantifikovali množství mRNA pro transportér metodou real-time PCR (Hiratochi et al., 2012; Meier et al., 2007). Úloha transportéru CNT2 je při vzniku kyseliny močové ve střevech podstatná. Jelikož jedna třetina denní produkce UA pochází z degradace purinů přijmutých v potravě, zdá se být možnost snížení absorpce purinů ve střevech inhibicí CNT2 jedním z řešení, jak snížit hladinu kyseliny močové v séru. Tato studie byla prováděna na opicích rodu *Cebus (Malpa)*, u nichž byla aktivita urát oxidasy evolučně částečně ztracena a mají zvýšenou hladinu kyseliny močové v séru (Hiratochi et al., 2012).

2.2.2 SLC17A4/NPT5

NPT5 (Na^+ - fosfátový kotransportér) je transportér závislý na membránovém potenciálu, náležící do rodiny SLC17. V literatuře je někdy označován také jako NPT homolog. V rodině SLC17 se nachází spolu s ním devět členů, z nichž u dvou (SLC17A3 a SLC17A1) byl zjištěn přenos urátu v ledvině a mutace v nich je spojena se vznikem dny (Dehghan et al., 2008; Jutabha et al., 2010). Geny *SLC17A1* až *4* kódují Na^+ - dependentní fosfátové přenašeče nacházející se na chromozomu 6p21.3-22 (Shibui et al., 1999). Pro svoji Na^+ /fosfátovou kotransportní aktivitu jsou důležité pro homeostázi fosfátu (Murer et al., 1991). Byl však objeven i přenos organických aniontů jako je urát (Busch et al., 1996; Iharada et al., 2010; Jutabha et al., 2010; Togawa et al., 2012). SLC17A4 kóduje protein o velikosti 497 aminokyselin a stejně jako další členové rodiny NPT má pravděpodobně 12 transmembránových segmentů (Jutabha et al., 2010; Shibui et al., 1999). Lidský NPT5 má molekulovou hmotnost 72 kDa (Togawa et al., 2012).

Přenašeče NPT1 (SLC17A1) a NPT4 (SLC17A3) se nacházejí převážně v ledvinách na apikální straně renální proximální tubulární epiteliální buňky, kde jsou zapojeny do sekrece urátu do lumen tubulu. Jejich výskyt ve střevě nebyl na rozdíl od NPT5 nalezen (Iharada et al., 2010; Sreedharan et al., 2010). Pro značnou podobnost mezi členy této skupiny byla zkoumána možnost, že SLC17A4 je zapojen do metabolismu urátu v rámci gastrointestinálního traktu. Největší zastoupení exprese NPT5 je v oblasti jater, žaludku, pankreatu, tlustého střeva a tenkého střeva. V menší míře je poté exprimován také v ledvinách (Sreedharan et al., 2010; Togawa et al., 2012). Dále bylo zjištěno, že NPT5 je přenašečem urátu, jenž tak tvoří substrát tohoto transportéru spolu s hydrofilními aniontovými léčivy jako je ibuprofen či aspirin. Pro jeho nález na apikální straně střeva a exkreci urátu lze tomuto transportéru připsat zapojení do sekrece kyseliny močové v rámci střeva. Ve stejné studii byla objevena také lokalizace na apikální straně střeva u myšího modelu, kde plní pravděpodobně stejnou funkci (Togawa et al., 2012).

2.2.3 SLC22A13/OAT10

SLC22A13 kóduje transportér, který má mnoho označení, pod kterými ho lze v literatuře vyhledat. Ve starších spisech bývá nejčastěji používané ORCTL3 neboli organic-cation transporter like 3. Vyhledat ho můžeme však i pod označením OCTL1 a v novější literatuře se často objevuje pod názvem OAT10 (Bahn et al., 2008). Gen *SLC22A13* je lokalizován na chromozomu 3p22.2, skládá se z 1656 bp, kóduje 551 aminokyselin a má 2,4 kb.

Molekulová hmotnost lidského OAT10 je 55 kDa. Transportér obsahuje 10 exonů a dvanáct předpokládaných transmembránových segmentů (Bahn et al., 2008; Jacobsson et al., 2007; Nishiwaki et al., 1998; Wolff et al., 1997; Woon et al., 2007). Jako transportér kyseliny močové byl OAT10 označen poměrně nedávno. Jedná se o nízkoafinitní přenašeč urátu

a p-aminohippurátu (PAH) a vysokoafinitní přenašeč kyseliny nikotinové (niacin – vitamín B₃) jak bylo zjištěno pomocí studie na oocytech *Xenopus laevis* exprimujících OAT10. Ve stejné studii bylo zjištěno, že k transportu urátu dochází výměnou urát⁻/OH⁻ (pyrazinoát⁻, L-laktát⁻, nikotinát⁻, PAH⁻, sukcinát²⁻). Výměnou urát/sukcinát²⁻ dochází k vylučování sukcinátu do moči a urát je transportován do cytoplazmy. Tato výměna hraje tedy roli v homeostáze sukcinátu v moči. K transportu nikotinové kyseliny dochází výměnou nikotinát/OH⁻ (Bahn et al., 2008).

Pomocí PCR analýzy byla zjištěna majoritní exprese OAT10 v ledvinách. Další analýza ukázala také zvýšený výskyt v srdci, kosterním svalstvu, pankreatu, tenkém a tlustém střevu, varlatech, játrech, placentě, leukocytech a mozku. Autoři kvantifikovali množství mRNA pro transportér metodou real-time PCR. (Nishiwaki et al. 1998; Bahn et al. 2008). Umístění OAT10 v ledvině je prozatím rozporuplné. Převážně bývá uváděna jeho exprese na apikální straně renálních proximálních tubulárních buněk (Bahn et al., 2008). Jsou však i studie, které prezentují expresi OAT10 na renální bazolaterální membráně, kde slouží ke vstupu molekul z krve do tubulárních epiteliálních buněk (Kekuda et al., 1998; Schulz et al., 2014). Ve střevních buňkách nebylo zatím zjištěno, na které straně se protein exprimuje.

V rámci výzkumu transportu kyseliny nikotinové byl transportér OAT10 detekován také v buňkách Caco-2, pocházejících z kolorektálního karcinomu, které jsou běžně používané k *in vitro* analýzám transportu ve střevě jako modelová buněčná linie. Na základě toho byla vyřčena hypotéza, že lidský OAT10 je vysokoafinitní nikotinátový přenašeč v lidském střevě (Bahn et al., 2008). Pro jeho přenos urátu (viz výše) by bylo vhodné zaměřit se na roli přenosu urátu ve střevě zprostředkovanou tímto transportérem.

2.2.4 SLC16A9/MCT9

Transportér MCT9 je kódován genem *SLC16A9*, jež se nachází na chromozomu 10q21.2 (Wilting et al., 2008). Jedná se o Na⁺ - dependentní transportér. Substráty MCT9 nejsou příliš známé. Pomocí studie na oocytech *Xenopus laevis* exprimujících MCT9 bylo zjištěno, že lidský MCT9 je karnitinový transportér nezávislý na pH, který je pravděpodobně zodpovědný za přenos karnitinu z epitelu do krve (Suhre et al., 2011). Nejnovější data MCT9

prezentují jako efluxní přenašeč zajišťující přenos kreatinu. Z této studie také plyne, že transportní aktivita je pH-senzitivní. V testovaném rozmezí hodnot pH (5,5 – 7,5) docházelo se snižováním pH k výraznému poklesu transportu kreatinu. Byla navržena možná H^+ /kreatin výměna pomocí MCT9. Zároveň byla stanovena citlivost k Na^+ . V podmínkách bez extracelulárního Na^+ , byl transport kreatinu o polovinu snížen (Futagi et al., 2020). Transport urátu pomocí MCT9 nebyl k dnešnímu dni dosud zkoumán a z publikovaných studií nelze spojení kyseliny močové s transportérem prokázat.

Z publikovaných výsledků plyne, že nejvyšší exprese SLC16A9 je v ledvinách, nadledvině, slezině a varlatech. V menším množství byl transportér nalezen i v dalších tkáních, jež zahrnují i nezanedbatelnou expresi v tenkém a tlustém střevu (Nishimura and Naito, 2008).

Výzkum poukázal na vztah mezi mutací v genu SLC16A9 s hladinou urátu v séru. Z výsledků vyplývá, že při nesmyslné mutaci, jež vede k dysfunkci transportéru, dochází ke zvýšení kyseliny močové v séru (Kolz et al., 2009; Köttgen et al., 2013). Bylo poukázáno na vztah mezi mutací v MCT9 a raným rozvojem dny (Huang et al., 2020). Pro své zastoupení ve střevě a ledvinách (Nishimura and Naito, 2008) kde dochází k vylučování kyseliny močové a zjištění, že v souvislosti s mutací MCT9 dochází k přetížení ledvin, což má za následek rozvoj dny, bylo navrženo, že MCT9 se podílí na střevní exkreci. a byla naznačena možná fyziologická role ve vylučování urátu z epitelových buněk střeva. Výzkum byl prováděn u pacientů s primární dnou u nichž byla zkoumána častá missense varianta rs2242206 genu *SLC16A9*. Bylo zjištěno že mutace zvyšuje náchylnost k rozvoji dny v souvislosti se zvýšenou exkrecí urátu močí, pravděpodobně v důsledku snížení exkrece kyseliny močové střevem. Ačkoli není MCT9 označován jako urátový transportér u lidí, zřejmě se nějakým způsobem podílí na metabolismu urátu a jeho mutace vede ke zvýšenému riziku vzniku dny (Nakayama et al., 2013).

2.2.5 SLC2A9/GLUT9

GLUT 9, údajný transportér glukózy a fruktózy, byl poměrně nedávno pomocí studia na žábích oocytech zařazen mezi urátové transportéry (Vitart et al., 2008). Jedná se o napětově ovládaný přenašeč kódovaný genem *SLC2A9* (Anzai et al., 2008). Gen se nachází na chromozomu 4p15.3-p16. Obdobně jako další členové rodiny GLUT je i GLUT9 složen z dvanácti transmembránových domén (Matsuo et al., 2008; Phay et al., 2000). SLC2A9 má dvě sestřihové varianty GLUT9a čítající 540 aminokyselin, 12 exonů, 195 kb a 45 kDa

a GLUT9b s 512 aminokyselinami, 13 exony, 215 kb a 42 kDa (Anzai et al., 2008; Augustin et al., 2004; Vitart et al., 2008).

Rychlost transportu urátu prostřednictvím GLUT9 byla naměřena daleko vyšší, než rychlost přenosu hexózu a to až 60krát, což naznačuje na pravděpodobně jiné místo vazby při transportu. Jedná se o vysoce kapacitní transportér kyseliny močové. Dále byla navržena možná výměna extracelulární glukózy za intracelulární urát (Caulfield et al., 2008).

Varianta GLUT9a byla převážně nalezena na bazolaterální membráně proximálních tubulárních buňkách ledvin, placentě a játrech. K expresi a detekci dále dochází také na leukocytech, chondrocytech, pankreatu, plicích, ale také ve střevě. K expresi izoformy GLUT9b dochází pouze v ledvinách a placentě s polarizací na apikální membráně buněk (Augustin et al., 2004; Phay et al., 2000).

Byl objeven vztah mezi renální hypourikémií a mutací SLC2A9, kdy dochází ke zhoršené reabsorbci a nízké hladině SUA, jež vede k dalším komplikacím (Anzai et al., 2008; Dinour et al., 2012). Studie na myších poukázaly, že GLUT9 se ve střevě nachází na apikální i bazolaterální straně s nejvyšším zastoupením exprese v jejunu a ileu, kde také dochází k majoritnímu vylučování urátu. Defekty spojené s deficitem GLUT9 vedou u myši k vývoji hyperurikémie (Debosch et al., 2014). Jelikož došlo k nálezu GLUT9 i v lidském střevě a zároveň se jedná o vysokoafinní přenašeč urátu, lze předpokládat, že bude působit analogicky jako ve střevě myším a bude se podílet na gastrointestinálním transportu urátu.

3 Regulace

3.1 Obecná regulace kyseliny močové

Díky evolučnímu zvýšení hladiny kyseliny močové (Ames et al., 1981), jakožto konečného produktu degradace purinů (Rose, 1923) dochází k potřebě udržovat a regulovat tuto hladinu, aby nedocházelo k jejímu přílišnému vychýlení a následnému rozvoji hyperurikémie a dny. Hladina kyseliny močové v krvi závisí převážně na rychlosti rozkladu exogenních a endogenních purinů a na množství vyloučeného urátu. Při zvýšeném exogenním příjmu purinů a zvýšené endogenní produkci urátu dochází ke zvýšenému vylučování, aby se udržela normální hladina urátu v séru (Coe et al., 1976).

Byl pozorován rozdíl hladiny kyseliny močové v závislosti na pohlaví. Tento rozdíl je pravděpodobně spojený s hladinami pohlavních hormonů. U mužů je pozorováno stoupání SUA v období puberty a následná stabilizace v hladině UA. U žen přichází růst hladiny kyseliny močové v séru v období menopauzy (Mikkelsen et al., 1965; Wolfson et al., 1949). Bylo zjištěno, že u dospělých žen dochází ke zvýšenému vylučování urátu současně se sníženou koncentrací kyseliny močové v séru. Z výsledků vyplývá, že u žen v plodném věku je pravděpodobně snižena tubulární reabsorpce urátu (Nicholls et al., 1973; Yahyaoui et al., 2008). Bylo naznačeno, že estrogen může ovlivňovat hladinu urátu v séru. Ve studii s transsexuálními muži, kteří podstupovali estrogenovou terapii bylo zjištěno, že po zvýšení hladiny estrogenu dochází ke snížení koncentrace urátu v séru a zároveň ke zvýšenému vylučování kyseliny močové (Nicholls et al., 1973). Estrogenová terapie u žen po menopauze však nedokázala významně ovlivnit SUA a nepotvrdila vliv estrogenu na metabolismus kyseliny močové (Antón et al., 1986). Zvýšení hladiny kyseliny močové po menopauze a s vyšším věkem bylo pozorováno i v novějších studiích spolu se snížením této hladiny po užívání hormonů (Hak and Choi, 2008). Z výsledků zabývajících se vlivem hormonální léčby na zvýšení kyseliny močové v séru u žen po menopauze plyne, že při estrogenové terapii nedochází ke snížení SUA zatímco při progesteronové terapii je hladina významně snížena. Z těchto výsledků bylo naznačeno, že progesteron je oním hormonem, který má vliv na metabolismus kyseliny močové v závislosti na pohlaví (Jung et al., 2018).

V rámci regulace kyseliny močové byl zkoumán vztah mezi kyselinou močovou a inzulinem. Byl zjištěn nárůst kyseliny močové v séru v souvislosti s hyperinzulinémií (Modan et al., 1987). Dále bylo zjištěno, že clearance kyseliny močové u pacientů, kteří jsou inzulin rezistentní je menší, než u subjektů s normální citlivostí na inzulin (Facchini et al.,

1991). Tato poznání vedla k teorii, že inzulín ovlivňuje metabolismus kyseliny močové a byl zkoumán vliv diabetu a hypoglykemických činidel na SUA. Ze studie na potkanech byl zjištěn pravděpodobný mechanismus, kterým se může inzulín podílet na urátové regulaci. Z výsledků vyplývá, že při depleci insulinu u diabetických potkanů (diabetes typu 1 indukovan streptozotocinem) dochází ke snížení exprese transprotréty URAT1 a zvýšení exprese transportéru ABCG2 čímž dochází ke zvýšenému vylučování kyseliny močové. Po podání inzulinu došlo ke zvýšení exprese URAT1 a snížení exprese ABCG2 čímž se zvýšila reabsorbce urátu (Toyoki et al., 2017).

Několik studií poukazuje na souvislost mezi hladinou kyseliny močové a hormony štítné žlázy spolu s hormony stimulujícími štítnou žlázu. Zdá se, že existuje korelace mezi funkcí štítné žlázy a produkcí kyseliny močové, avšak vliv hormonů na metabolismus UA je stále diskutován (Chao et al., 2019; Khan et al., 2013; Rafat et al., 2019; See et al., 2014; Ye et al., 2015). Zdá se, že v souvislosti se zvýšenou hladinou FT4 dochází ke zvýšenému riziku vzniku hyperurikémie (Chao et al., 2019; Ye et al., 2015). Je udáván vztah a zvýšení SUA převážně u pacientů trpících hypothyreózou. Tento nález byl spojen pravděpodobně se sníženou glomerulární filtrací a tím i se sníženým vylučováním urátu. Ve stejné studii byl však zaznamenán i vliv hyperthyreózy na zvýšení SUA, které však bylo menší než v případě hypothyreózy (Rafat et al., 2019).

Byl nalezen vztah mezi nepřiměřenou sekrecí antidiuretického hormonu (Schwartz-Bartterův syndrom, SIADH), hyponatrémií a hypourikémií. (Beck, 1979). SIADH způsobuje zadržování vody, kdy dochází k hyponatrémii, většímu vylučování sodíku ledvinami, menšímu ředění moči avšak normální funkci ledvin (Bartter and Schwartz, 1967). Předpokládalo se, že v důsledku hyponatrémie spojené se SIADH dochází pravděpodobně ke zvýšené clearance kyseliny močové (Mees et al., 1971) V rámci studia vlivu antidiuretického hormonu (ADH) na UA byla zkoumána stimulace vazopresinových receptorů V1 a V2. Bylo zjištěno, že při stimulaci receptoru V1a agonistou selektivním pro receptor dochází ke snížení hladiny kyseliny močové v séru v souvislosti s vyšším vylučováním UA. Vyšší vylučování urátu může pravděpodobně souviset s regulací urátových transportérů nacházejících se v ledvinách. Konkrétně dochází ke snížení exprese reabsorbčního přenašeče GLUT9 za současného zvýšení exprese sekrečních transportérů ABCG2 a NPT1 (Decaux et al., 1996; Taniguchi et al., 2016).

Také se zdá, že adrenokortikotropní hormon (ACTH) má vliv na urát. Pravděpodobně však nemá vliv na syntézu kyseliny močové, ale působí na ledvinné vylučování urátu. Bylo

navrženo, že ACTH do jisté míry brání tubulární reabsorpci urátu (Friedman and Byers, 1950).

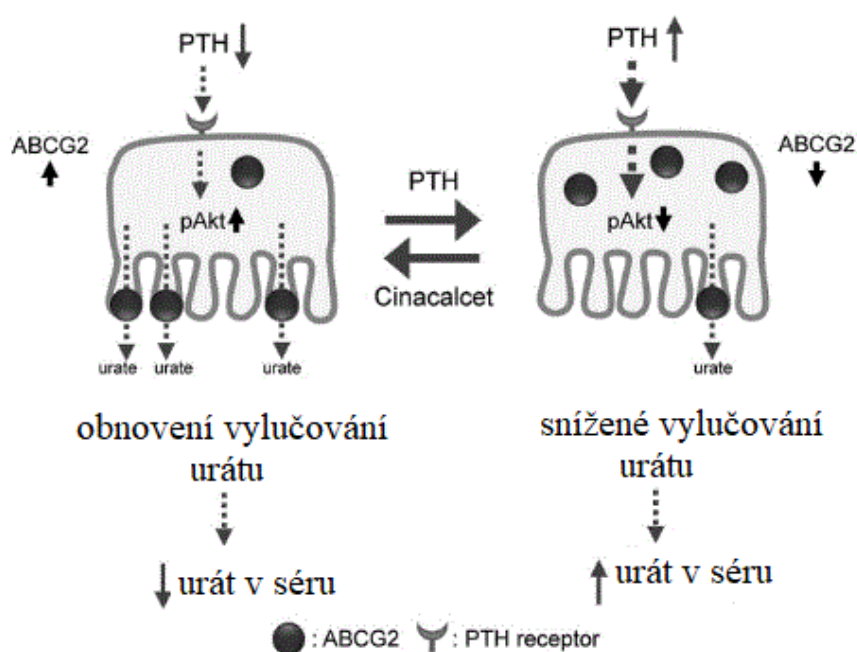
V neposlední řadě dále z výzkumu vyplývá, že hladina kyseliny močové se zvyšuje v odpovědi na vyšší oxidační stres v souvislosti s hypoxií. Jelikož kyselina močová působí také jako antioxidant (Liu et al., 2019), dochází pravděpodobně tímto zvýšením k úpravě antioxidační kapacity v důsledku zvýšení oxidačního stresu (Baillie et al., 2007). Jelikož bylo zjištěno, že při hypoxii dochází k vyšší aktivitě xanthinoxidasy (Hoshikawa et al., 2001), může být zvýšení kyseliny močové dílem právě této vyšší aktivity enzymu.

Dále budou popsány mechanismy, o nichž se předpokládá, že hrají roli v regulaci kyseliny močové ve střevě.

3.2 Vliv parathormonu na metabolismus kyseliny močové

Byl pozorován vliv parathormonu na metabolismus kyseliny močové. Několik studií zabývajících se účinkem hormonu v souvislosti s urátem došlo k závěru, že zvýšená hladina parathormonu pozitivně koreluje se zvýšenou hladinou kyseliny močové a vyšší pravděpodobností hyperurikémie (Chin et al., 2015; Hui et al., 2012; Mintz et al., 1961). Byl pozorován vliv parathormonu na expresi urátového transportéru ABCG2. Bližší výzkum vlivu hladiny parathormonu na vylučování urátu a expresi transportéru ABCG2 byl prováděn za podmínek sekundární hyperparathyreózy (SHPT). Ze studií vyplývá, že je úzká spojitost mezi parathormonem a metabolismem kyseliny močové. Výzkum byl prováděn na potkanech se simulovanou SHPT, dále za použití Caco-2 buněk jako střevního modelu exprese transportéru a byly zkoumány také výsledky klinické studie u pacientů s SHPT. Bylo zjištěno, že hyperparathyreóza souvisí pravděpodobně se sníženou regulací exprese urátového transportéru ABCG2 ve střevních enterocytech a epitheliálních buňkách ledvin. Pomocí použití Caco-2 buněk byla objevena snížená regulace exprese transportéru ABCG2 působením parathormonu. Tato změna však nebyla způsobena změnou hladiny mRNA a byla navržena hypotéza, že dochází k posttranskripční regulaci prostřednictvím receptoru parathormonu (viz obr. 5.), kdy po aktivaci receptoru parathormonem dochází k signální kaskádě cAMP-PI3K-Akt (proteinkinasa B) jež inhibuje transport ABCG2 z plasmatické membrány. Z klinických studií vyplývá, že u pacientů s SHPT dochází po zahájení léčby cinakalcetem (který je využíván k léčbě sekundární hyperparathyreózy a snížení tvorby parathormonu pomocí zvýšení citlivosti na extracelulární vápník jenž inhibuje sekreční kapacitu parathormonu (Valle et al., 2008)) ke snížení hladiny urátu v séru a současně snížení hladin parathormonu. Tato zjištění byla obdobně potvrzena ve stejné studii

s potkany, u nichž byla za použití léčby cinacalcetem také zjištěna pozitivní korelace mezi hladinami urátu a parathormonu. U potkanů s SHPT došlo ke zvýšení hladin urátu, které souvisely se sníženou expresí ABCG2 ve střevě a v ledvinách. Zároveň byla ve studii vyzdvihnuta role střevního vylučování kyseliny močové, jelikož do výzkumu byli zahrnuti pacienti se sekundární hyperparathyreózou, kteří zároveň podstupují dialýzu a jejich funkce ledvin je do značné míry narušena. U dialyzovaných pacientů hraje tedy střevní vylučování urátu o to větší význam (Sugimoto et al., 2017).



Obr 5.: Model sníženého vylučování urátu u pacientů se sekundární hyperparathyreózou. Parathormon prostřednictvím parathormonového receptoru snižuje regulaci exprese ABCG2 pravděpodobně pomocí signální dráhy cAMP-PI3K-Akt. V důsledku toho dochází nejspíše ke zvýšení hladiny urátu v séru. Po léčbě Cinacalcetem dochází ke snížení hladiny parathormonu čímž se pravděpodobně obnovuje vylučování urátu. Převzato z (Sugimoto et al., 2017)

3.3 Vliv PDZK1 na metabolismus kyseliny močové

PDZ domény jsou globulární domény modulární proteinové interakce mající 80-100 aminokyselin a hrající roli v sestavování proteinových komplexů, jejich cílení a regulaci. Zkratka PDZ je odvozena z počátečních písmen prvních tří objevených proteinů PSD-95, Discs-large a ZO-1 (Kennedy, 1995). Obvykle mají domény PDZ obdobnou topologii skládající se z 6 β -řetězců a poté z krátkých a dlouhých α -helixů (Karthikeyan et al., 2001).

PDZ mohou nepřímo ovlivnit membránový transport pravděpodobnou stabilizací transportéru či přímo modulací transportu (Kato et al., 2006).

PDZK1 je protein exprimovaný v ledvinách, slinivce, játrech, gastrointestinálním traktu a kůře nadledvin. Jeho molekulová hmotnost je 63 kDa a má 519 aminokyselin (Kocher et al., 1998). PDZK1 reguluje transport urátu a několika léčiv. PDZK1 je spojen s homeostázou urátu, jednonukleotidová mutace v genu transportéru má význam ve větší náchylnosti k rozvoji dny (Higashino et al., 2016). PDZK1 má čtyři domény PDZ, které mohou interagovat s vazebným motivem PDZ jež je obvykle přítomen na C-terminální doméně mnohých proteinů včetně transportérů přenášejících urát jako je URAT1 (Anzai et al., 2004), ABCG2 (Shimizu et al., 2011), OAT10 (Bahn et al., 2008) nebo MRP4 (Park et al., 2014). PDZK1 interaguje s urátovými transportéry a zapojuje se do apikální polarizace těchto proteinů v epiteliálních buňkách ledvin a střeva. Byla zjištěna interakce BCRP s PDZK1 v tenkém střevě, kdy došlo k posttranskripční regulaci BCRP pomocí PDZK1 za zvýšení exprese ABCG2 na povrchu apikálních buněk tenkého střeva u myší (Shimizu et al., 2011).

Regulace transportu látek byla nalezena i u dalších transportérů jako je například SLC22A5, který patří do stejné rodiny jako urátový transportér SLC22A13 popsany výše. Na myších s knockoutem PDZK1 byla zjištěna nižší absorpce karnitinu v tenkém střevu, kde je pomocí SLC22A5 přenášen (Sugiura et al., 2008). PDZK1 je dále pravděpodobně regulován thyroïdními hormony T3 a T4 (Ferreira et al., 2018).

4 Závěr

Kyselina močová vzniká v těle jako konečný produkt metabolismu purinů. Hladina kyseliny močové v séru je udržována specializovanými i méně specializovanými transportéry, jež se podílejí na reabsorpci a vylučování urátu. Z celkového množství vyloučené kyseliny močové za den z těla je 70 % urátu vyloučeno ledvinami a zbylých 30 % střevem. Jelikož dosud nebyl střevní transport příliš popsán, i přes to jakou hraje v metabolismu kyseliny močové podstatnou roli, je tato práce shrnutím dosavadních poznatků týkajících se střevního transportu urátu ve střevě.

Mezi kandidátní transportéry, které se podílejí, či by se mohly na střevním transportu kyseliny močové podílet, patří transportér ABCG2, MRP4, NPT5, OAT10, GLUT9 a MCT9. Dále byl v práci popsán transportér CNT2 podílející se na střevní absorpci dietních purinů, jež jsou po přenesení do enterocytu degradovány xanthinoxidasou na kyselinu močovou.

Byly popsány obecné mechanismy regulace kyseliny močové v těle jako je regulace pohlavními hormony, inzulinem, hormony štítné žlázy a antidiuretickým hormonem. V rámci střeva dochází pravděpodobně k regulaci pomocí parathormonu, jež svým působením snižuje expresi ABCG2 a mění vylučování kyseliny močové čímž dochází ke zvýšení sérové hladiny urátu. Dále byl uveden vliv PDZK1 proteinu, který pravděpodobně pomocí svých PDZ domén interaguje s urátovými transportéry a zapojuje se do apikální polarizace těchto proteinů v epiteliálních buňkách ledvin a střeva.

Tato práce může posloužit jako základ pro další výzkum střevního transportu kyseliny močové.

5 Zdroje

** sekundární zdroj

- Abla, N., Chinn, L.W., Nakamura, T., Liu, L., Huang, C.C., Johns, S.J., Kawamoto, M., Stryke, D., Taylor, T.R., Ferrin, T.E., et al. (2008). The human multidrug resistance protein 4 (MRP4, ABCC4): Functional analysis of a highly polymorphic gene. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 325, 859–868.
- Alderman, H.M., Cohen, H., Madhavan, S., and Kivlighn, S. (2000). Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Curr. Hypertens. Rep.* 2, 6–7.
- Allen, J.D., Brinkhuis, R.F., Wijnholds, J., and Schinkel, A.H. (1999). The mouse *Bcrp1/Mxr/Abcp* gene: Amplification and overexpression in cell lines selected for resistance to topotecan, mitoxantrone, or doxorubicin. *Cancer Res.* 59, 4237–4241.
- Ames, B.N., Cathcart, R., Schwiers, E., and Hochstein, P. (1981). Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: A hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 78, 6858–6862.
- Antón, F.M., Puig, J.G., Ramos, T., González, P., and Ordás, J. (1986). Sex differences in uric acid metabolism in adults: Evidence for a lack of influence of estradiol-17 β (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism* 35, 343–348.
- Anzai, N., Miyazaki, H., Noshiro, R., Khamdang, S., Chairoungdua, A., Shin, H.J., Enomoto, A., Sakamoto, S., Hirata, T., Tomita, K., et al. (2004). The multivalent PDZ domain-containing protein PDZK1 regulates transport activity of renal urate-anion exchanger URAT1 via its C terminus. *J. Biol. Chem.* 279, 45942–45950.
- Anzai, N., Ichida, K., Jutabha, P., Kimura, T., Babu, E., Chun, J.J., Srivastava, S., Kitamura, K., Hisatome, I., Endou, H., et al. (2008). Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J. Biol. Chem.* 283, 26834–26838.
- Van Aubel, R.A.M.H., Smeets, P.H.E., Peters, J.G.P., Bindels, R.J.M., and Russel, F.G.M. (2002). The MRP4/ABCC4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: Putative efflux pump for urinary cAMP and cGMP. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 595–603.
- Van Aubel, R.A.M.H., Smeets, P.H.E., Van Den Heuvel, J.J.M.W., and Russel, F.G.M. (2005). Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* 288, 327–333.
- Augustin, R., Carayannopoulos, M.O., Dowd, L.O., Phay, J.E., Moley, J.F., and Moley, K.H. (2004). Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): Alternative splicing alters trafficking. *J. Biol. Chem.* 279, 16229–16236.
- Bahn, A., Hagos, Y., Reuter, S., Balen, D., Brzica, H., Krick, W., Burckhardt, B.C., Sabolić, I., and Burckhardt, G. (2008). Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10 (SLC22A13). *J. Biol. Chem.* 283, 16332–16341.
- Bailey-Dell, K.J., Hassel, B., Doyle, L.A., and Ross, D.D. (2001). Promoter characterization and genomic organization of the human breast cancer resistance protein (ATP-binding cassette transporter G2) gene. *Biochim. Biophys. Acta* 1520, 234–241.
- Baillie, J.K., Bates, M.G.D., Thompson, A.A.R., Waring, W.S., Partridge, R.W., Schnopp, M.F., Simpson, A., Gulliver-Sloan, F., Maxwell, S.R.J., and Webb, D.J. (2007). Endogenous urate production augments plasma antioxidant capacity in healthy lowland subjects exposed to high altitude. *Chest* 131, 1473–1478.
- Bartter, F.C., and Schwartz, W.B. (1967). The syndrome of inappropriate secretion of

- antidiuretic hormone. *Am. J. Med.* 42, 790–806.
- Beck, L.H. (1979). Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N. Engl. J. Med.* 301, 528–530.
- Black, C.N., Bot, M., Scheffer, P.G., Snieder, H., and Penninx, B.W.J.H. (2018). Uric acid in major depressive and anxiety disorders. *J. Affect. Disord.* 225, 684–690.
- Busch, A.E., Schuster, A., Waldegger, S., Wagner, C.A., Zempel, G., Broer, S., Biber, J., Murer, H., and Lang, F. (1996). Expression of a renal type I sodium/phosphate transporter (NaPi-1) induces a conductance in *Xenopus* oocytes permeable for organic and inorganic anions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 93, 5347–5351.
- Caulfield, M.J., Munroe, P.B., O'Neill, D., Witkowska, K., Charchar, F.J., Doblado, M., Evans, S., Eyheramendy, S., Onipinla, A., Howard, P., et al. (2008). SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med.* 5, 1509–1523.
- Chao, G., Zhu, Y., and Fang, L. (2019). Retrospective Analysis of the Correlation between Uric Acid and Thyroid Hormone in People with Normal Thyroid Function. *J. Diabetes Res.* 2019, 590–596.
- Chin, K.Y., Nirwana, S.I., and Ngah, W.Z.W. (2015). Significant association between parathyroid hormone and uric acid level in men. *Clin. Interv. Aging* 10, 1377–1380.
- **Chittoor, G., and Voruganti, V.S. (2019). Hyperuricemia and gout (Elsevier Inc.).
- Choi, H.K., Liu, S., and Curhan, G. (2005). Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: The third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum.* 52, 283–289.
- Cicero, A.F.G., Salvi, P., D'Addato, S., Rosticci, M., and Borghi, C. (2014). Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: Data from the Brisighella Heart Study. *J. Hypertens.* 32, 57–64.
- Coe, F.L., Moran, E., and Kavalich, A.G. (1976). The contribution of dietary purine over-consumption to hyperuricosuria in calcium oxalate stone formers. *J. Chronic Dis.* 29, 793–800.
- Dalbeth, N., House, M.E., Gamble, G.D., Pool, B., Horne, A., Purvis, L., Stewart, A., Merriman, M., Cadzow, M., Phipps-Green, A., et al. (2014). Influence of the ABCG2 gout risk 141 K allele on urate metabolism during a fructose challenge. *Arthritis Res. Ther.* 16, 1–9.
- Davis, J.W., Grandinetti, A., Waslien, C.I., Ross, G.W., White, L.R., and Morens, D.M. (1996). Observations on serum uric acid levels and the risk of idiopathic Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.* 144, 480–484.
- Debosch, B.J., Kluth, O., Fujiwara, H., Schürmann, A., and Moley, K. (2014). Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9. *Nat. Commun.* 5, 1–7.
- Decaux, G., Namias, B., Gulbis, B., and Soupart, A. (1996). Evidence in hyponatremia related to inappropriate secretion of ADH that V1 receptor stimulation contributes to the increase in renal uric acid clearance. *J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 805–810.
- Dehghan, A., Köttgen, A., Yang, Q., Hwang, S.J., Kao, W.L., Rivadeneira, F., Boerwinkle, E., Levy, D., Hofman, A., Astor, B.C., et al. (2008). Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet* 372, 1953–1961.
- Dent, C.E., and Philpot, G.R. (1954). Xanthinuria, an Inborn Error (or Deviation) of Metabolism. *Lancet* 263, 182–185.
- Ding, X., Li, M., Peng, C., Wang, Z., Qian, S., Ma, Y., Fang, T., Feng, S., Li, Y., Wang, X., et al. (2019). Uric acid transporters BCRP and MRP4 involved in chickens uric acid excretion. *BMC Vet. Res.* 15, 1–12.
- Dinour, D., Gray, N.K., Ganon, L., Knox, A.J.S., Shalev, H., Sela, B.A., Campbell, S.,

- Sawyer, L., Shu, X., Valsamidou, E., et al. (2012). Two novel homozygous SLC2A9 mutations cause renal hypouricemia type 2. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27, 1035–1041.
- Doyle, A.L., Yang, W., Abruzzo, L. V., Krogmann, T., Gao, Y., Rishi, A.K., and Ross, D.D. (1998). A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 15665–15670.
- Drulović, J., Dujmović, I., Stojšavljević, N., Mesarosñ, S., Andjelković, S., Miljković, D., Perić, V., Dragutinović, G., Marinković, J., Lević, Z., et al. (2001). Uric acid levels in sera from patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 248, 121–126.
- Du, N., Xu, D., Hou, X., Song, X., Liu, C., Chen, Y., Wang, Y., and Li, X. (2016). Inverse Association Between Serum Uric Acid Levels and Alzheimer's Disease Risk. *Mol. Neurobiol.* 53, 2594–2599.
- Enomoto, A., Kimura, H., Chairoungdua, A., Shigeta, Y., Jutabha, P., Cha, S.H., Hosoyamada, M., Takeda, M., Sekine, T., Igarashi, T., et al. (2002). Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417, 447–452.
- Facchini, F., Ida Chen, Y.D., Hollenbeck, C.B., and Reaven, G.M. (1991). Relationship Between Resistance to Insulin-Mediated Glucose Uptake, Urinary Uric Acid Clearance, and Plasma Uric Acid Concentration. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 266, 3008–3011.
- Ferreira, C., Prestin, K., Hussner, J., Zimmermann, U., and Meyer zu Schwabedissen, H.E. (2018). PDZ domain containing protein 1 (PDZK1), a modulator of membrane proteins, is regulated by the nuclear receptor THRβ. *Mol. Cell. Endocrinol.* 461, 215–225.
- Fredriksson, R., Nordström, K.J.V., Stephansson, O., Hägglund, M.G.A., and Schiöth, H.B. (2008). The solute carrier (SLC) complement of the human genome: Phylogenetic classification reveals four major families. *FEBS Lett.* 582, 3811–3816.
- Friedman, M., and Byers, S.O. (1950). Mechanism by which ACTH increases the excretion of urate. *Am. J. Physiol.* 163, 684–687.
- Futagi, Y., Narumi, K., Furugen, A., Kobayashi, M., and Iseki, K. (2020). Molecular characterization of the orphan transporter SLC16A9, an extracellular pH- and Na⁺-sensitive creatine transporter. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 522, 539–544.
- Gerstin, K.M., Dresser, M.J., and Giacomini, K.M. (2002). Specificity of human and rat orthologs of the concentrative nucleoside transporter, SPNT. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* 283, 344–349.
- Gogia, R., Richer, S.P., and Rose, R.C. (1998). Tear fluid content of electrochemically active components including water soluble antioxidants. *Curr. Eye Res.* 17, 257–263.
- Goodman, A.M., Wheelock, M.D., Harnett, N.G., Mrug, S., Granger, D.A., and Knight, D.C. (2016). The hippocampal response to psychosocial stress varies with salivary uric acid level. *Neuroscience* 339, 396–401.
- Govindarajan, R., Bakken, A.H., Hudkins, K.L., Lai, Y., Casado, F.J., Pastor-Anglada, M., Tse, C.M., Hayashi, J., and Unadkat, J.D. (2007). In situ hybridization and immunolocalization of concentrative and equilibrative nucleoside transporters in the human intestine, liver, kidneys, and placenta. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293, 1809–1823.
- Guan, Y., Chu, Q., and Ye, J. (2004). Determination of uric acid in human saliva by capillary electrophoresis with electrochemical detection: Potential application in fast diagnosis of gout. *Anal. Bioanal. Chem.* 380, 913–917.
- Guo, Z., Zhang, J., Wang, Z., Ang, K.Y., Huang, S., Hou, Q., Su, X., Qiao, J., Zheng, Y., Wang, L., et al. (2016). Intestinal Microbiota Distinguish Gout Patients from Healthy Humans. *Sci. Rep.* 6, 1–10.
- Gutmann, H., Hruz, P., Zimmermann, C., Beglinger, C., and Drewe, J. (2005). Distribution of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) mRNA expression along the human

- GI tract. *Biochem. Pharmacol.* 70, 695–699.
- Hak, A.E., and Choi, H.K. (2008). Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women - The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res. Ther.* 10, 1–7.
- Van Herwaarden, A.E., Wagenaar, E., Merino, G., Jonker, J.W., Rosing, H., Beijnen, J.H., and Schinkel, A.H. (2007). Multidrug Transporter ABCG2/Breast Cancer Resistance Protein Secretes Riboflavin (Vitamin B2) into Milk. *Mol. Cell. Biol.* 27, 1247–1253.
- Higashino, T., Matsuo, H., Sakiyama, M., Nakayama, A., Nakamura, T., Takada, T., Ogata, H., Kawamura, Y., Kawaguchi, M., Naito, M., et al. (2016). Common variant of PDZ domain containing 1 (PDZK1) gene is associated with gout susceptibility: A replication study and meta-analysis in Japanese population. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 31, 464–466.
- Hilgendorf, C., Ahlin, G., Seithel, A., Artursson, P., Ungell, A.-L., and Karlsson, J. (2007). Expression of Thirty-six Drug Transporter Genes in Human. *Drug Metab. Dispos.* 35, 1333–1340.
- Hiratochi, M., Tatani, K., Shimizu, K., Kuramochi, Y., Kikuchi, N., Kamada, N., Itoh, F., and Isaji, M. (2012). Hypouricemic effects of novel concentrative nucleoside transporter 2 inhibitors through suppressing intestinal absorption of purine nucleosides. *Eur. J. Pharmacol.* 690, 183–191.
- Hoshikawa, Y., Ono, S., Suzuki, S., Tanita, T., Chida, M., Song, C., Noda, M., Tabata, T., Voelkel, N.F., and Fujimura, S. (2001). Generation of oxidative stress contributes to the development of pulmonary hypertension induced by hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 90, 1299–1306.
- Hosomi, A., Nakanishi, T., Fujita, T., and Tamai, I. (2012). Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS One* 7, 2–9.
- Huang, C.T., Chen, M.L., Huang, L.L., and Mao, I.F. (2002). Uric acid and urea in human sweat. *Chin. J. Physiol.* 45, 109–115.
- Huang, X.F., Sun, L., Zhang, C., Zhou, Z., Chen, H., Zhang, L., Brown, M.A., and Xia, X. (2020). Whole-Exome Sequencing Reveals a Rare Missense Variant in SLC16A9 in a Pedigree with Early-Onset Gout. *Biomed Res. Int.* 2020.
- Hui, J.Y., Choi, J.W.J., Mount, D.B., Zhu, Y., Zhang, Y., and Choi, H.K. (2012). The independent association between parathyroid hormone levels and hyperuricemia: A national population study. *Arthritis Res. Ther.* 14, 56–61.
- Ichida, K., Matsuo, H., Takada, T., Nakayama, A., Murakami, K., Shimizu, T., Yamanashi, Y., Kasuga, H., Nakashima, H., Nakamura, T., et al. (2012). Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat. Commun.* 3, 764–767.
- Iharada, M., Miyaji, T., Fujimoto, T., Hiasa, M., Anzai, N., Omote, H., and Moriyama, Y. (2010). Type 1 sodium-dependent phosphate transporter (SLC17A1 protein) is a Cl⁻-dependent urate exporter. *J. Biol. Chem.* 285, 26107–26113.
- Imai, Y., Tsukahara, S., Asada, S., and Sugimoto, Y. (2004). Phytoestrogens/flavonoids reverse breast cancer resistance protein/ABCG2-mediated multidrug resistance. *Cancer Res.* 64, 4346–4352.
- Jacobsson, J.A., Haitina, T., Lindblom, J., and Fredriksson, R. (2007). Identification of six putative human transporters with structural similarity to the drug transporter SLC22 family. *Genomics* 90, 595–609.
- Janvilisri, T., Shahi, S., Venter, H., Balakrishnan, L., and Van Veen, H.W. (2005). Arginine-482 is not essential for transport of antibiotics, primary bile acids and unconjugated sterols by the human breast cancer resistance protein (ABCG2). *Biochem. J.* 385, 419–426.
- Jung, J.H., Song, G.G., Lee, Y.H., Kim, J.H., Hyun, M.H., and Choi, S.J. (2018). Serum uric

- acid levels and hormone therapy type: A retrospective cohort study of postmenopausal women. *Menopause* 25, 77–81.
- Jutabha, P., Anzai, N., Kitamura, K., Taniguchi, A., Kaneko, S., Yan, K., Yamada, H., Shimada, H., Kimura, T., Katada, T., et al. (2010). Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. *J. Biol. Chem.* 285, 35123–35132.
- Kage, K., Fujita, T., and Sugimoto, Y. (2005). Role of Cys-603 in dimer/oligomer formation of the breast cancer resistance protein BCRP/ABCG2. *Cancer Sci.* 96, 866–872.
- Karthikeyan, S., Leung, T., Birrane, G., Webster, G., and Ldias, J.A.A. (2001). Crystal structure of the PDZ1 domain of human Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor provides insights into the mechanism of carboxyl-terminal leucine recognition by class I PDZ domains. *J. Mol. Biol.* 308, 963–973.
- Kato, Y., Watanabe, C., and Tsuji, A. (2006). Regulation of drug transporters by PDZ adaptor proteins and nuclear receptors. *Eur. J. Pharm. Sci.* 27, 487–500.
- Kekuda, R., Prasad, P.D., Wu, X., Wang, H., Fei, Y.J., Leibach, F.H., and Ganapathy, V. (1998). Cloning and functional characterization of a potential-sensitive, polyspecific organic cation transporter (OCT3) most abundantly expressed in placenta. *J. Biol. Chem.* 273, 15971–15979.
- Kennedy, M.B. (1995). Origin of PDZ (DHR, GLGF) domains. *Trends Biochem. Sci.* 20, 350.
- Khan, A.H., Majumder, I., Hoque, M., Fariduddin, Mollah, F.H., and Arslan, I. (2013). Serum Creatinine and Uric Acid Levels in Hypothyroid Patients: A Cross Sectional Study. *J. Enam Med. Coll.* 3, 84–87.
- Knutsen, T., Koneti Rao, V., Ried, T., Mickley, L., Schneider, E., Miyake, K., Michael Ghadimi, B., Padilla-Nash, H., Pack, S., Greenberger, L., et al. (2000). Amplification of 4q21-q22 and the MXR gene in independently derived mitoxantrone-resistant cell lines. *Genes Chromosom. Cancer* 27, 110–116.
- Kocher, O., Comella, N., Tognazzi, K., and Brown, L. (1998). Identification and partial characterization of PDZK1: a novel protein containing PDZ interaction domains. *Lab. Invest. Hans-Christian Seeburg, Pion* 78, 117–125.
- Kolz, M., Johnson, T., Sanna, S., Teumer, A., Vitart, V., Perola, M., Mangino, M., Albrecht, E., Wallace, C., Farrall, M., et al. (2009). Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet.* 5.
- Kool, M., De Haas, M., Scheffer, G.L., Scheper, R.J., Van Eijk, M.J.T., Juijn, J.A., Baas, F., and Borst, P. (1997). Analysis of expression of cMOAT (MRP2), MRP3, MRP4, and MRP5, homologues of the multidrug resistance-associated protein gene (MRP1), in human cancer cell lines. *Cancer Res.* 57, 3537–3547.
- Köttgen, A., Albrecht, E., Teumer, A., Vitart, V., Krumsiek, J., Hundertmark, C., Pistis, G., Ruggiero, D., O’Seaghdha, C.M., Haller, T., et al. (2013). Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nat. Genet.* 45, 145–154.
- Lamb, J.K., Adachi, M., Sun, D., Tammur, J., Schuetz, E.G., Allikmets, R., and Schuetz, J.D. (2003). Nonsense mediated decay downregulates conserved alternatively spliced ABCC4 transcripts bearing nonsense codons. *Hum. Mol. Genet.* 12, 99–109.
- Lee, K., Klein-szanto, A.J.P., and Kruh, G.D. (2000). Analysis of the MRP4 Drug Resistance Profile in Transfected NIH3T3 Cells transporter (cMOAT or MRP2) are tance to anticancer agents . In addition to these two transporters , there are at least four other human MRP subfamily tance to certain anticancer a. *J. Natl. Cancer Inst.* 92.
- Leggas, M., Adachi, M., Scheffer, G.L., Sun, D., Wielinga, P., Du, G., Mercer, K.E.,

- Zhuang, Y., Panetta, J.C., Johnston, B., et al. (2004). Mrp4 Confers Resistance to Topotecan and Protects the Brain from Chemotherapy. *Mol. Cell. Biol.* 24, 7612–7621.
- Liu, D., Yun, Y., Yang, D., Hu, X., Dong, X., Zhang, N., Zhang, L., Yin, H., and Duan, W. (2019). What is the biological function of uric acid? An antioxidant for neural protection or a biomarker for cell death. *Dis. Markers* 2019, 408–417.
- Loewen, S.K., Ng, A.M.L., Yao, S.Y.M., Cass, C.E., Baldwin, S.A., and Young, J.D. (1999). Identification of amino acid residues responsible for the pyrimidine and purine nucleoside specificities of human concentrative Na⁺ nucleoside cotransporters hCNT1 and hCNT2. *J. Biol. Chem.* 274, 24475–24484.
- Maliepaard, M., Scheffer, G.L., Faneyte, I.F., Van Gastelen, M.A., Pijnenborg, A.C.L.M., Schinkel, A.H., Van de Vijver, M.J., Scheper, R.J., and Schellens, J.H.M. (2001). Subcellular localization and distribution of the Breast Resistance Protein Transporter in normal human tissues. *Cancer Res.* 61, 3458–3464.
- Matsuo, H., Chiba, T., Nagamori, S., Nakayama, A., Domoto, H., Phetdee, K., Wiriyasermkul, P., Kikuchi, Y., Oda, T., Nishiyama, J., et al. (2008). Mutations in Glucose Transporter 9 Gene SLC2A9 Cause Renal Hypouricemia. *Am. J. Hum. Genet.* 83, 744–751.
- Matsuo, H., Takada, T., Ichida, K., Nakamura, T., Nakayama, A., Ikebuchi, Y., Ito, K., Kusanagi, Y., Chiba, T., Tadokoro, S., et al. (2009). Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: A function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci. Transl. Med.* 1.
- Matsuo, H., Takada, T., Ichida, K., Nakamura, T., Nakayama, A., Suzuki, H., Hosoya, T., and Shinomiya, N. (2011). ABCG2/BCRP dysfunction as a major cause of gout. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 30, 1117–1128.
- Matsuo, H., Nakayama, A., Sakiyama, M., Chiba, T., Shimizu, S., Kawamura, Y., Nakashima, H., Nakamura, T., Takada, Y., Oikawa, Y., et al. (2014). ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload. *Sci. Rep.* 4, 1–5.
- Matsuo, H., Tsunoda, T., Ooyama, K., Sakiyama, M., Sogo, T., Takada, T., Nakashima, A., Nakayama, A., Kawaguchi, M., Higashino, T., et al. (2016). Hyperuricemia in acute gastroenteritis is caused by decreased urate excretion via ABCG2. *Sci. Rep.* 6, 1–6.
- Mees, E.J.D., Blom van Assendelft, P., and Nieuwenhuis, M.G. (1971). Elevation of Uric Acid Clearance Caused By Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Acta Med. Scand.* 189, 69–72.
- Meier, Y., Eloranta, J.J., Darimont, J., Ismail, M.G., Hiller, C., Fried, M., Kullak-Ublick, G.A., and Vavricka, S.R. (2007). Regional distribution of solute carrier mRNA expression along the human intestinal tract. *Drug Metab. Dispos.* 35, 590–594.
- Messerli, F.H., Frohlich, E.D., Dreslinski, G.R., Suarez, D.H., and Aristimuno, G.G. (1980). Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann. Intern. Med.* 93, 817–821.
- Mikkelsen, W.M., Dodge, H.J., and Valkenburg, H. (1965). The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. *Am. J. Med.* 39, 242–251.
- Mintz, D.H., Canary, J.J., Carreon, G., and Kyle, L.H. (1961). Hyperuricemia in hyperparathyroidism. *N. Engl. J. Med.* 265, 112–115.
- Miyake, K., Mickley, L., Litman, T., Zhan, Z., Robey, R., Cristensen, B., Brangi, M., Greenberger, L., Dean, M., Fojo, T., et al. (1999). Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: Demonstration of homology to ABC transport genes. *Cancer Res.* 59, 8–13.
- Modan, M., Halkin, H., Karasik, A., and Lusky, A. (1987). Elevated serum uric acid - a facet

- of hyperinsulinaemia. *Diabetologia* 30, 713–718.
- Mohamedali, K.A., Guicherit, O.M., Kellems, R.E., and Rudolph, F.B. (1993). The highest levels of purine catabolic enzymes in mice are present in the proximal small intestine. *J. Biol. Chem.* 268, 23728–23733.
- Morimoto, C., Tamura, Y., Asakawa, S., Kuribayashi-Okuma, E., Nemoto, Y., Li, J., Murase, T., Nakamura, T., Hosoyamada, M., Uchida, S., et al. (2019). ABCG2 expression and uric acid metabolism of the intestine in hyperuricemia model rat. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 0, 1–16.
- Murer, H., Werner, A., Reshkin, S., Wuarin, F., and Biber, J. (1991). Cellular mechanisms in proximal tubular reabsorption of inorganic phosphate. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* 260, 885–899.
- Nagura, M., Tamura, Y., Kumagai, T., Hosoyamada, M., and Uchida, S. (2016). Uric acid metabolism of kidney and intestine in a rat model of chronic kidney disease. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* 35, 550–558.
- Nakayama, A., Matsuo, H., Shimizu, T., Ogata, H., Takada, Y., Nakashima, H., Nakamura, T., Shimizu, S., Chiba, T., Sakiyama, M., et al. (2013). A common missense variant of monocarboxylate transporter 9 (MCT9/SLC16A9) gene is associated with renal overload gout, but not with all gout susceptibility. *Hum. Cell* 26, 133–136.
- Nicholls, A., Snaith, M.L., and Scott, J.T. (1973). Effect of Oestrogen Therapy on Plasma and Urinary Levels of Uric Acid. *Br. Med. J.* 1, 449–451.
- Nishimura, M., and Naito, S. (2008). Tissue-specific mRNA expression profiles of human solute carrier transporter superfamilies. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 23, 22–44.
- Nishiwaki, T., Daigo, Y., Tamari, M., Fujii, Y., and Nakamura, Y. (1998). Molecular cloning, mapping, and characterization of two novel human genes, ORCTL3 and ORCTL4 bearing homology to organic-cation transporters. *Cytogenet. Cell Genet.* 83, 251–255.
- Oda, M., Satta, Y., Takenaka, O., and Takahata, N. (2002). Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol. Biol. Evol.* 19, 640–653.
- Oh, J.H., Dossetor, J.B., and Beck, I.T. (1967). Kinetics of uric acid transport and its production in rat small intestine. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 45, 121–127.
- Pan, G., Giri, N., and Elmquist, W.F. (2007). Abcg2/Bcrp1 mediates the polarized transport of antiretroviral nucleosides abacavir and zidovudine. *Drug Metab. Dispos.* 35, 1165–1173.
- Park, J., Kwak, J.O., Riederer, B., Seidler, U., Cole, S.P.C., Lee, H.J., and Lee, M.G. (2014). Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor 3 is critical for multidrug resistance protein 4-mediated drug Efflux in the kidney. *J. Am. Soc. Nephrol.* 25, 726–736.
- Patil, S.D., Ngo, L.Y., Glue, P., and Unadkat, J.D. (1998). Intestinal absorption of ribavirin is preferentially mediated by the Na⁺-nucleoside purine (N1) transporter. *Pharm. Res.* 15, 950–952.
- Pennycooke, M., Chaudary, N., Shuralyova, I., Zhang, Y., and Coe, I.R. (2001). Differential expression of human nucleoside transporters in normal and tumor tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280, 951–959.
- Phay, J.E., Hussain, H.B., and Moley, J.F. (2000). Cloning and expression analysis of a novel member of the facilitative glucose transporter family, SLC2A9 (GLUT9). *Genomics* 66, 217–220.
- Prime-Chapman, H.M., Fearn, R.A., Cooper, A.E., Moore, V., and Hirst, B.H. (2004). Differential MRP1-6 isoform expression and function in human\intestinal epithelial Caco-2 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 311, 476–484.
- Rafat, M.N., Alsayyad, M.M., Ghannam, M.Z. El, and Rafat, M.E.S. (2019). Study of Serum Uric Acid Level in Acute Coronary Syndrome. *Trends J. Sci. Res.* 4, 21–28.

- Reid, G., Wielinga, P., Zelcer, N., De Haas, M., Van Deemter, L., Wijnholds, J., Balzarini, J., and Borst, P. (2003). Characterization of the transport of nucleoside analog drugs by the human multidrug resistance proteins MRP4 and MRP5. *Mol. Pharmacol.* *63*, 1094–1103.
- Ritzel, M.W.L., Yao, S.Y.M., Ng, A.M.L., Mackey, J.R., Cass, C.E., and Young, J.D. (1998). Molecular cloning, functional expression and chromosomal localization of a cDNA encoding a human Na⁺/nucleoside cotransporter (hCNT2) selective for purine nucleosides and uridine. *Mol. Membr. Biol.* *15*, 203–211.
- Robey, R.W., Medina-Peñerez, W.Y., Nishiyama, K., Lahusen, T., Miyake, K., Litman, T., Senderowicz, A.M., Ross, D.D., and Bates, S.E. (2001). Overexpression of the ATP-binding cassette half-transporter, ABCG2 (MXR/BCRP/ABCP1), in flavopiridol-resistant human breast cancer cells. *Clin. Cancer Res.* *7*, 145–152.
- Robey, R.W., Fetsch, P.A., Polgar, O., Dean, M., and Bates, S.E. (2006). The livestock photosensitizer, phytoporphyrin (phylloerythrin), is a substrate of the ATP-binding cassette transporter ABCG2. *Res. Vet. Sci.* *81*, 345–349.
- Rose, W.C. (1923). Purine metabolism. *Physiol. Rep.* *3*, 544–602.
- Schaller, L., and Lauschke, V.M. (2019). The genetic landscape of the human solute carrier (SLC) transporter superfamily. *Hum. Genet.* *138*, 1359–1377.
- Schuetz, J.D., Connelly, M.C., Sun, D., Paibir, S.G., Flynn, P.M., Srinivas, R. V., Kumar, A., and Fridland, A. (1999). MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. *Nat. Med.* *5*, 1048–1051.
- Schulz, C., Fork, C., Bauer, T., Golz, S., Geerts, A., Schömig, E., and Gründemann, D. (2014). SLC22A13 catalyses unidirectional efflux of aspartate and glutamate at the basolateral membrane of type A intercalated cells in the renal collecting duct. *Biochem. J.* *457*, 243–251.
- See, L.C., Kuo, C.F., Yu, K.H., Luo, S.F., Chou, I.J., Ko, Y.S., Chiou, M.J., and Liu, J.R. (2014). Hyperthyroid and hypothyroid status was strongly associated with gout and weakly associated with hyperuricaemia. *PLoS One* *9*, 1–10.
- Shibui, A., Tsunoda, T., Seki, N., Suzuki, Y., Sugane, K., and Sugano, S. (1999). Isolation and chromosomal mapping of a novel human gene showing homology to Na⁺/P04 cotransporter. *J. Hum. Genet.* *44*, 190–192.
- Shimizu, T., Sugiura, T., Wakayama, T., Kijima, A., Nakamichi, N., Iseki, S., Silver, D.L., and Kato, Y. (2011). PDZK1 regulates breast cancer resistance protein in small intestine. *Drug Metab. Dispos.* *39*, 2148–2154.
- Shukla, S., Wu, C.P., Nandigama, K., and Ambudkar, S. V. (2007). The naphthoquinones, vitamin K3 and its structural analogue plumbagin, are substrates of the multidrug resistance-linked ATP binding cassette drug transporter ABCG2. *Mol. Cancer Ther.* *6*, 3279–3286.
- Smith, K.M., Slugoski, M.D., Cass, C.E., Baldwin, S.A., Karpinski, E., and Young, J.D. (2007). Cation coupling properties of human concentrative nucleoside transporters hCNT1, hCNT2 and hCNT3. *Mol. Membr. Biol.* *24*, 53–64.
- Sorensen, L.B. (1965). Role of the intestinal tract in the elimination of uric acid. *Arthritis Rheum.* *8*, 694–706.
- Sorensen, L.B., and Levinson, D.J. (1975). Origin and extrarenal elimination of uric acid in man. *Nephron* *14*, 7–20.
- Sreedharan, S., Shaik, J.H.A., Olszewski, P.K., Levine, A.S., Schiöth, H.B., and Fredriksson, R. (2010). Glutamate, aspartate and nucleotide transporters in the SLC17 family form four main phylogenetic clusters: Evolution and tissue expression. *BMC Genomics* *11*, 1–12.
- Sugimoto, R., Watanabe, H., Ikegami, K., Enoki, Y., Imafuku, T., Sakaguchi, Y., Murata,

- M., Nishida, K., Miyamura, S., Ishima, Y., et al. (2017). Down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 91, 658–670.
- Sugiura, T., Kato, Y., Wakayama, T., Silver, D.L., Kubo, Y., Iseki, S., and Tsuji, A. (2008). PDZK1 regulates two intestinal solute carriers (Slc15a1 and Slc22a5) in mice. *Drug Metab. Dispos.* 36, 1181–1188.
- Suhre, K., Shin, S.Y., Petersen, A.K., Mohny, R.P., Meredith, D., Wägele, B., Altmaier, E., Deloukas, P., Erdmann, J., Grundberg, E., et al. (2011). Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research. *Nature* 477, 54–62.
- **Tan, P.K., and Miner, J.N. (2017). Uric acid transporter inhibitors for gout. *ADMET DMPK* 5, 59–74.
- Taniguchi, K., Tamura, Y., Kumagai, T., Shibata, S., and Uchida, S. (2016). Stimulation of V1a receptor increases renal uric acid clearance via urate transporters: insight into pathogenesis of hypouricemia in SIADH. *Clin. Exp. Nephrol.* 20, 845–852.
- Togawa, N., Miyaji, T., Izawa, S., Omote, H., and Moriyama, Y. (2012). A Na⁺-phosphate cotransporter homologue (SLC17A4 protein) is an intestinal organic anion exporter. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* 302, 1652–1660.
- Torres, R.J., de Miguel, E., Bailén, R., Banegas, J.R., and Puig, J.G. (2014). Tubular urate transporter gene polymorphisms differentiate patients with gout who have normal and decreased urinary uric acid excretion. *J. Rheumatol.* 41, 1863–1870.
- Toyoki, D., Shibata, S., Kuribayashi-Okuma, E., Xu, N., Ishizawa, K., Hosoyamada, M., and Uchida, S. (2017). Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* 313, 826–834.
- Valle, C., Rodriguez, M., Santamaría, R., Almaden, Y., Rodriguez, M.E., Cañadillas, S., Martin-Malo, A., and Aljama, P. (2008). Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19, 2430–2436.
- **Vasiliou, V., Vasiliou, K., and Nebert, D.W. (2009). Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum. Genomics* 3, 281–290.
- Vitart, V., Rudan, I., Hayward, C., Gray, N.K., Floyd, J., Palmer, C.N.A., Knott, S.A., Kolcic, I., Polasek, O., Graessler, J., et al. (2008). SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat. Genet.* 40, 437–442.
- Wakabayashi, K., Nakagawa, H., Adachi, T., Kii, I., Kobatake, E., Kudo, A., and Ishikawa, T. (2006). Identification of cysteine residues critically involved in homodimer formation and protein expression of human ATP-binding cassette transporter ABCG2: A new approach using the Flp recombinase system. *J. Exp. Ther. Oncol.* 5, 205–222.
- Walker, J.E., Saraste, M., Runswick, M.J., and Gay, N.J. (1982). Distantly related sequences in the alpha- and beta-subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold. *EMBO J.* 1, 945–951.
- Wang, H., Lee, E.W., Cai, X., Ni, Z., Zhou, L., and Mao, Q. (2008). Membrane topology of the human breast cancer resistance protein (BCRP/ ABCG2) determined by epitope insertion and immunofluorescence. *Biochemistry* 47, 13778–13787.
- Wang, J., Su, S.F., Dresser, M.J., Schaner, M.E., Washington, C.B., and Giacomini, K.M. (1997). Na⁺-dependent purine nucleoside transporter from human kidney: Cloning and functional characterization. *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.* 273, 1058–1065.
- Watanabe, S., Kang, D.H., Feng, L., Nakagawa, T., Kanellis, J., Lan, H., Mazzali, M., and Johnson, R.J. (2002). Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 40, 355–360.
- Wilting, S.M., Wilde, J. de, Meijer, C.J.L.M., Berkhof, J., Yi, Y., Wieringen, W.N. van,

- Braakhuis, B.J.M., Meijer, G.A., Ylstra, B., Snijders, P.J.F., et al. (2008). Integrated genomic and transcriptional profiling identifies chromosomal loci with altered gene expression in cervical cancer. *Genes. Chromosomes Cancer* 47, 890–905.
- Wolff, N.A., Werner, A., Burkhardt, S., and Burkhardt, G. (1997). Expression cloning and characterization of a renal organic anion transporter from winter flounder. *FEBS Lett.* 417, 287–291.
- Wolfson, W.Q., Hunt, H.D., Levine, R., Guterman, H.S., Cohn, C., Rosenberg, E.F., Huddleston, B., and Kadota, K. (1949). The transport and excretion of uric acid in man; a sex difference in. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 9, 749–767.
- Woon, K.L., Hwang, J.S., Yun, C.H., and Seok, H.C. (2007). Identification of a kidney-specific mouse organic cation transporter like-1 (mOCTL1). *Exp. Mol. Med.* 39, 787–795.
- Wu, X., Lee, C.C., Muzny, D.M., and Caskey, C.T. (1989). Urate oxidase: Primary structure and evolutionary implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 86, 9412–9416.
- Wu, X., Muzny, D.M., Lee, C.C., and Caskey, C.T. (1992). Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J. Mol. Evol.* 34, 78–84.
- Wyngaarden, J.B. (1957). Overproduction of uric acid as the cause of hyperuricemia in primary gout. *J. Clin. Invest.* 36, 1508–1515.
- Wyngaarden, J.B., and Stetten, D. (1953). Uricolysis in Normal man. 67, 1600–1606.
- **Xu, X., Li, C., Zhou, P., and Jiang, T. (2016). Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharm. Biol.* 54, 3151–3155.
- Yahyaoui, R., Esteva, I., Haro-Mora, J.J., Almaraz, M.C., Morcillo, S., Rojo-Martínez, G., Martínez, J., Gómez-Zumaquero, J.M., González, I., Hernando, V., et al. (2008). Effect of long-term administration of cross-sex hormone therapy on serum and urinary uric acid in transsexual persons. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93, 2230–2233.
- Yano, H., Tamura, Y., Kobayashi, K., Tanemoto, M., and Uchida, S. (2014). Uric acid transporter ABCG2 is increased in the intestine of the 5/6 nephrectomy rat model of chronic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 18, 50–55.
- Ye, Y., Gai, X., Xie, H., Jiao, L., and Zhang, S. (2015). Association between serum free thyroxine (FT4) and uric acid levels in populations without overt thyroid dysfunction. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 45, 49–53.
- Zimmermann, C., Gutmann, H., Hruz, P., Gutzwiller, J.-P., Berglinger, C., and Drewe, J. (2005). Mapping of multidrug resistance gene 1 and multidrug resistance-associated protein isoform 1 to 5 mRNA expression along the human intestinal tract. *Drug Metab. Dispos.* 33, 219–224.